

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**MARILZA DE JESUS MODESTO**

**COMPOSIÇÃO CORPÓREA E FORÇA MUSCULAR DURANTE A FASE DE  
TRANSIÇÃO EM PACIENTES TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO  
RECOMBINANTE**

**CURITIBA**

**2012**

**MARILZA DE JESUS MODESTO**

**COMPOSIÇÃO CORPÓREA E FORÇA MUSCULAR DURANTE A FASE DE  
TRANSIÇÃO EM PACIENTES TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO  
RECOMBINANTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Fisioterapia em Endocrinologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

Co-orientador: Dr. Oscar Erichsen

**CURITIBA**

**2012**

## AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado  
em Saúde da Criança e do Adolescente



### *Parecer*

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

*Marilza de Jesus Modesto,*

em relação ao seu trabalho de Dissertação intitulado:

**"AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPÓREA E FORÇA MUSCULAR DURANTE A FASE DE TRANSIÇÃO DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO QUE ATINGIRAM A ESTATURA ALVO"**

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, área de concentração em *Endocrinologia Pediátrica*

A obtenção do título de Mestre está condicionada às correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas nas Normas Internas deste Curso de Pós-Graduação.

Curitiba, 07 de agosto de 2012.

*Professora Luiz de Lacerda Filho*  
UFPR, Orientador e Presidente da Banca Examinadora.

*Professora Renata Rothenbühler*  
UTP, Primeira Examinadora.

*Professora Margaret Cristina da Silva Boguszevski*  
UFPR, Segunda Examinadora.

*Professora Rosana Marques Pereira*  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Durvalino e Terezinha e a  
minha irmã Janaina, que sempre me apoiaram em todos  
os meus projetos e são meu exemplo de amor,  
dedicação e perseverança.*

*Ao meu marido, Silvio, pelo amor,  
companheirismo e incentivo que me permitiu que mais  
esse passo fosse possível, e ao nosso filho, Antonny,  
presente de Deus, o grande amor da minha vida.*

*À Deus por sempre me iluminar e me guiar...*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu dedicado orientador e professor excepcional Professor Doutor Luiz de Lacerda Filho, meus sinceros agradecimentos por seu constante apoio, conselhos, sabedoria, estímulo à pesquisa científica e a incansável disponibilidade de ensinar e aprender. Pelo exemplo de vida, dedicação à medicina, ética e respeito pelo paciente.

A Unidade de Endocrinologia Pediátrica e seus dirigentes pelo incentivo e por viabilizar o desenvolvimento e a concretização desta pesquisa.

À Nadia Mohamad Amer, pela imprescindível colaboração na realização de todas as etapas deste trabalho e pela amizade incondicional, apoio e disposição ao longo desses anos de convívio.

Ao Doutor Oscar Erichsen pela referência profissional, incentivo, atenção e pela imprescindível colaboração na realização deste trabalho.

Ao Departamento Médico do Clube Atlético Paranaense por cederem o espaço e o equipamento para a realização das avaliações isocinéticas, incentivando a pesquisa científica e possibilitando a execução desta dissertação e em especial ao Dr. Edilson Thiele (ex-chefe do Departamento Médico do Clube Atlético Paranaense) e Dr. Luiz Gustavo Emed (cardiologista do Clube Atlético Paranaense), nutricionista Cristiane Carvalho e o fisioterapeuta Rafael Suassuna.

À Sara Hernandez, fisioterapeuta do Clube Atlético Paranaense, pela amizade, dedicação na realização dos testes de força muscular dinâmica, pelas sugestões e explicações dos resultados obtidos.

Ao Doutor Luis Paulo Mascarenhas pelo incentivo, amizade, disponibilidade e parceria em pesquisas científicas.

À Doutora Claudia Duarte dos Santos pela sua importante colaboração na realização e análise dos exames de Dopplerecardiografia.

Ao Professor Doutor Admar Moraes de Souza, do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas – UFPR, pela oportunidade da feitura dos exames de Eletrocardiografia e Dopplerecardiografia.

Ao Professor Doutor Juarez Gabardo, pela realização da análise estatística, seus ensinamentos e acessibilidade.

À Professora Doutora Margaret Cristina Silva Boguszewski pelos ensinamentos na Endocrinologia Pediátrica, disponibilidade em participar da banca examinadora e pelas contribuições que enriqueceram esta dissertação.

À Professora Doutora Renata Rothenbuhler por participar da banca examinadora, pelos comentários e sugestões apresentadas com o objetivo de valorizar o trabalho e por participar de mais uma etapa da minha formação.

À Professora Doutora Mônica Nunes Lima, por suas aulas, sugestões e revisão crítica da análise estatística objetivando a qualidade desta dissertação.

À Professora Doutora Suzana Nesi França pelo exemplo de vida, pelos ensinamentos na Endocrinologia Pediátrica e sua influência em minha formação acadêmica e interesse pela pesquisa.

À Professora Doutora Rosana Bento Radominski, pelo apoio, ensinamentos e esclarecimentos na análise dos resultados.

Ao Professor Doutor Romolo Sandrini Neto, pilar da Endocrinologia Pediátrica do Brasil e primeiro Mestre e Médico da especialidade no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, além de criador da UEP.

Ao Departamento de Pediatria pela possibilidade da realização do mestrado e em especial aos professores de microensino que tive o privilégio de ter como mestres: Doutor José Dinarte Giraldi e Doutora Leide Parolin Marinoni, que me ensinaram a importância da didática na formação do mestre.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, em nome de sua coordenação, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosana Marques Pereira, exemplo de dedicação e ética nas atividades acadêmicas.

À Doutora Julienne Ramires Carvalho por suas sugestões na qualificação desta dissertação, as quais muito contribuíram para sua forma final.

Ao Centro de Estudos em Terapias Inovadoras – CETI e a técnica Liliane Prado Nunes Rodrigues, responsável pela realização da densitometria.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR, pela realização dos exames laboratoriais.

À Clara Lara Freitas, por sua amizade, extensa paciência, dedicação no apoio às atividades docentes e discentes e seu auxílio nesta fase final.

À Jandyra Kondera, pela sua generosidade, carinho e pelas valiosas conversas que me confortaram numa etapa muito difícil durante o mestrado.

Às secretárias Neusa Luz e Vera Lúcia Gonzaga pela amizade, dedicação, pelas palavras de carinho que sempre me deram e inestimável apoio.

Às enfermeiras Rose Bordignon, Mariângela Siqueira e Ariane Tridapalle pelo carinho com que sempre me receberam, estando sempre disponíveis, auxiliando na realização da coleta de sangue dos pacientes.

À equipe da UEP Geni Fidelis, Ivani Santos, Ivone Borba, Leonilda Barros, Lylían Cavalcante, Felipe Pedroso, Marli Oshima e Teresinha Oliveira por sua amizade gratificante com quem tive grande prazer de conviver e que tornaram minhas manhãs mais agradáveis.

Aos meus colegas de pós-graduação e, agora amigos sempre e para sempre – Ana Paula Dassie, Claudia Dias, Claudia Omairi, Cristiane Carvalho, Joyce Fischer, Larissa Bitar, Larissa Guimarães, Marcia Valiati, Monica Muñoz, Rodrigo Carvalho, Rita Uhle, Yuri Sicca – que me ajudaram com sua amizade e companheirismo. Profissionalmente áreas distintas, diferentes personalidades, mas a alegre convivência constante (churrascos, almoços e jantares) tornaram inesquecível e agradável minha passagem pelo curso de mestrado.

Aos pacientes e aos membros do “Grupo Controle” por sua aquiescência e disponibilidade para a realização de todos os procedimentos necessários para a realização deste trabalho.

A todos aqueles que, embora não nomeados, me ajudaram com seus inestimáveis apoios em distintos momentos, o meu reconhecido e carinhoso muito obrigado!

## EPÍGRAFE

*O conhecimento exige uma presença curiosa do sujeito em face do mundo.  
Requer uma ação transformadora sobre a realidade. Demanda uma busca  
constante. Implica em invenção e em reinvenção".*

*Autor: Paulo Freire*



## RESUMO

O hormônio de crescimento (GH), além de promover o crescimento linear, é crucial para aquisição dos picos de massa muscular e massa óssea. Pacientes com deficiência de GH (DGH) que atingiram estatura final, na fase de transição (FTR) geralmente apresentam musculatura diminuída, densidade mineral óssea (DMO) baixa, excesso de gordura e diminuição da força muscular. O objetivo deste estudo foi avaliar a composição corpórea e força muscular de indivíduos do sexo masculino com DGH na FTR, tratados com hormônio de crescimento recombinante (rhGH) durante a infância e adolescência. Foram avaliados 18 pacientes com DGH, tratados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e 18 indivíduos adultos jovens saudáveis, do mesmo sexo e faixa etária, que constituíram o grupo controle (GC). Foi realizado teste da hipoglicemia insulínica (ITT) nos pacientes com DGH e de todos os indivíduos foram obtidos: *Insulin-like Growth Factor-I* (IGF-1) total, testosterona total, LH, FSH, T<sub>4</sub> total e livre, cortisol e perfil bioquímico sanguíneo. DMO, massa magra e massa gorda foram medidas por DEXA (*Dual X-Ray Absorptiometry*); força muscular dinâmica, expressa em valores de pico de torque extensor (PTE) e flexor (PTF) e picos de torque extensor e flexor em relação a peso corporal (PTEPC e PTFPC) de joelho foi medida por dinamômetro isocinético. De acordo com o pico de GH (ng/mL) no ITT e valor de IGF-I, os pacientes foram divididos em: a) deficiência de GH na FTR (DGHT, n = 9): pico < 3,0 e IGF-I < -2DP; b) suficiência de GH na FTR (SGHT, n = 9): pico > 5,0 e IGF-I normal. As médias de idade cronológica atual (em anos decimais) dos grupos foram: DGHT = 26,11 ± 3,79; SGHT = 21,55 ± 1,94 e GC = 24,78 ± 0,70 (p < 0,01). O tempo de tratamento (anos decimais) do DGHT foi de 6,15 ± 2,05 e do SGHT de 3,97 ± 0,51 (p < 0,01). A estatura atual em Z-escore do grupo DGHT variou de -2,13 a 0,13, com mediana de -0,95; do SGHT de -2,7 a -0,25, com mediana de -0,76, e do GC de -2,10 a -0,02, com mediana de -1,11 (p = 0,47). Massa magra (MM) e Massa Gorda (MG) foram diferentes entre DGHT e SGHT em relação ao GC (p < 0,001 e p < 0,05). Os valores de DMO (corpo total e coluna lombar) foram menores nos pacientes do grupo DGHT quando comparados aos dos grupos SGHT e GC (p < 0,05). Os valores de PTE, PTF e PTEPC do grupo DGHT foram inferiores aos dos valores do grupo GC (p < 0,05). Pacientes portadores de DGH deste estudo, tratados durante a infância e adolescência com rhGH, apesar de alcançarem estatura final igual a estatura alvo, apresentam alterações da composição corpórea e da força muscular na fase de transição.

Palavras-chave: Deficiência de Hormônio de Crescimento; Hormônio de Crescimento; Composição Corpórea; Densidade Mineral Óssea e Força Muscular.

## ABSTRACT

Growth hormone (GH), besides to promote linear skeletal growth, is crucial for the acquisition of muscle and bone peak masses. Patients with GH deficiency (GHD) who attained final height, in the transition phase (TP) usually exhibit poor musculature, low bone mineral density (BMD), fat excess and diminished muscle strength. The objective of this study was to evaluate body composition and muscle strength of male GHD patients in the TP, who were treated with recombinant human growth hormone (rhGH) during childhood and adolescence. Eighteen patients, treated at the Pediatric Endocrinology Unit of the Federal University of Paraná School Hospital and 18 healthy male, of the same sex and age, who constituted the control group (CG), were evaluated. Insulin hypoglycemia test (ITT) was applied to GHD patients; total Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I), total testosterone, LH, FSH, TSH, total and free-T<sub>4</sub>, cortisol, and blood chemistry profiles were obtained of all individuals. BMD, lean body mass (LBM) and body fat mass (BFM) were measured by Dual X-Ray Absorptiometry (DXA); isokinetic knee-extensor and flexor strength, expressed as torque pike extensor (TPE) and torque pike flexor (TPF) values of low limbs, and TPE and TPF relative to body weight (TPEBW and TPFBW) of limbs, was measured by an isokinetic dynamometer. According to GH peak value (ng/mL) on ITT and IGF-1 levels, patients were divided in two groups: GHD in TP (GHDT, n = 9), GH < 3.0 and IGF-1 below -2 SDS, and GH sufficiency in TP (GHST, n = 9), GH > 5.0, and normal IGF-1. Current chronological ages (mean ± SD) of the groups were: GHDT = 26.11 ± 3.79; GHST = 21.55 ± 1.94 e CG = 24.78 ± 0.70 (p < 0.01). Time of treatment (decimal years) of GHDT was 6.15 ± 2.05 and of GHST was 3.97 ± 0.51 (p < 0.01). Median and plus/minus values of current height Z-scores of the groups were: GHDT -0.95 and 0.13/-2.13; GHST -0.76 and -0.25/-2.7; and CG -1.11 and -0.02/-2.10 (p = 0.47). LBM (p < 0.001) e BFM (p < 0.05) of both GHDT and GHST were different of correspondent values of CG. BMD (total body and lumbar column) was significantly lower in GHDT *versus* GHST and CG (p < 0.05). TPE, TPF and TPEBW values of GHDT group were significantly different of CG (p < 0.05). The patients of this study treated throughout infancy and adolescence with rhGH despite to attain final height equal to target present abnormal parameters of body composition and muscle strength during transition phase.

Key words: Growth hormone deficiency, growth hormone, body composition, bone mineral density and muscle strength.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- VALORES INDIVIDUAIS DE IC (ANOS DECIMAIS), ESTATURA (Z-SCORE), PICO DE GH (NG/ML) NO INÍCIO DE TRATAMENTO, TEMPO DE USO DE GH (ANOS DECIMAIS), ESTATURA ALVO (Z-SCORE), ESTATURA ATUAL (Z-SCORE), PICO DE GH E IGF-1 (Z-SCORE) DO GRUPO DGHT .....	54
TABELA 2	- VALORES INDIVIDUAIS DE IC (ANOS DECIMAIS), ESTATURA (Z-SCORE), PICO DE GH (NG/ML) NO INÍCIO DE TRATAMENTO, TEMPO DE USO DE GH (ANOS DECIMAIS), ESTATURA ALVO (Z-SCORE), ESTATURA ATUAL (Z-SCORE), PICO DE GH E IGF-1 (Z-SCORE) DO GRUPO SGHT.....	54
TABELA 3	- VALORES INDIVIDUAIS DE IC (ANOS DECIMAIS), ESTATURA (Z-SCORE), PESO (KG) E IGF-1 (Z-SCORE) DO GRUPO CONTROLE .....	55
TABELA 4	- PICO DE GH ATUAL .....	60
TABELA 5	- VALORES (MÉDIA $\pm$ DP) DE CT (MG/DL), LDL-C (MG/DL), HDL-C (MG/DL) E TG (MG/DL) .....	62
TABELA 6	- VALORES DE PTH (PG/ML), 25(OH) VIT D (NG/ML), CÁLCIO (MG/DL) E FÓSFORO (MG/DL) .....	62
TABELA 7	- VALORES (MÉDIA $\pm$ DP) DE ESTATURA, PESO E IMC .....	63
TABELA 8	- VALORES (MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO) DE MASSA GORDA (MG) .....	63
TABELA 9	- VALORES (MÉDIA $\pm$ DP) DE MASSA MAGRA (MM) .....	64
TABELA 10	- VALORES (MÉDIA $\pm$ DP) DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE CORPO TOTAL (CT), COLUNA LOMBAR (CL), FÊMUR TOTAL (FT) E COLO DE FÊMUR (CF) .....	66

TABELA 11	-	VALORES DE PTE E PTF DOS TRÊS GRUPOS.....	67
TABELA 12	-	VALORES DE PTEPC E PTFPC DOS TRÊS GRUPOS .....	68
TABELA 13	-	VALORES (MÉDIA $\pm$ DP) DA RAZÃO AGONISTA / ANTAGONISTA (A/A) DOS GRUPOS.....	69

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	VALORES EM Z-SCORE DE ESTATURA ATUAL DOS GRUPOS DGHT, SGHT E GC .....	56
GRÁFICO 2 -	VALORES EM Z-SCORE DE ESTATURA NO INÍCIO DO TRATAMENTO, ESTATURA FINAL E ESTATURA ALVO DOS GRUPOS DGHT E SGHT .....	57
GRÁFICO 3 -	ESTATURA ATINGIDA EM RELAÇÃO À ESTATURA ALVO DO GRUPO DGHT .....	58
GRÁFICO 4 -	ESTATURA ATINGIDA EM RELAÇÃO À ESTATURA ALVO DO GRUPO SGHT .....	58
GRÁFICO 5 -	ESTATURA ATUAL NOS GRUPOS DGHT, SGHT E GC .....	59
GRÁFICO 6 -	VALORES DO Z-SCORE DE IGF-1 NOS GRUPOS DGHT, SGHT E GC .....	61
GRÁFICO 7 -	VALORES EM MÉDIA DE MASSA GORDA.....	64
GRÁFICO 8 -	VALORES EM MÉDIA DE MASSA MAGRA.....	65
GRÁFICO 9 -	VALORES EM MÉDIA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA .....	66
GRÁFICO 10 -	VALORES EM MÉDIA DE PICO DE TORQUE EXTENSOR E FLEXOR .....	68
GRÁFICO 11 -	VALORES EM MÉDIA DE PICO DE TORQUE EXTENSOR E FLEXOR EM RELAÇÃO AO PESO CORPORAL.....	69

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A/A	-	Razão agonista/antagonista
ACTH	-	<i>Adrenocorticotropin Hormone</i>
ANOVA	-	Análise de Variância para Medidas Repetidas
ATP	-	<i>Adenosine triphosphate</i>
C	-	Colesterol
CC	-	Composição Corpórea
CF	-	Colo de Fêmur
CL	-	Coluna Lombar
CMO	-	Conteúdo Mineral Ósseo
CT	-	Corpo Total
DGH	-	Deficiência de Hormônio de Crescimento
DGHA	-	Deficiência de Hormônio de Crescimento em Adultos
DGHI	-	Deficiência de Hormônio de Crescimento na infância
DGHT	-	Deficiência de Hormônio de Crescimento na Fase de Transição
DMO	-	Densidade Mineral Óssea
DNA	-	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DO	-	Membro Inferior Dominante
DEXA	-	<i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i>
FMD	-	Força Máxima Dinâmica
FSH	-	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
FT	-	Fêmur Total
GH	-	<i>Growth Hormone</i>
GHRH	-	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
GHRs	-	<i>Growth Hormone Research Society</i>
GnRH	-	<i>Gonadotropin-releasing factor</i>
HC-UFPR	-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HDL	-	<i>High Density Lipoprotein</i>
HT	-	Hormônio Tireoidiano
IC	-	Idade Cronológica
IGF-1	-	<i>Insulin-like Growth Factor-I</i>

IGFBPs	-	<i>Insulin-like Growth Factor Binding Proteins</i>
IGFBP-3	-	<i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein type-3</i>
IMC	-	Índice de Massa Corpórea
IL	-	Interleucina
ITT	-	<i>Insulin Tolerance Test</i>
LDL	-	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LH	-	<i>Luteinizing hormone</i>
MG	-	Massa Gorda
MM	-	Massa Magra
MMII	-	Membros Inferiores
MMSS	-	Membros Superiores
ND	-	Não Dominante
PTE	-	Pico de Torque Extensor
PTEPC	-	Pico de Torque Extensor em Relação ao peso Corporal
PTF	-	Pico de Torque Flexor
PTFPC	-	Pico de Torque Flexor em Relação ao peso Corporal
PTH	-	<i>Parathyroid Hormone</i> (paratormônio)
RANK	-	Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B
rhGH	-	<i>Recombinant Human Growth Hormone</i>
RNA <sub>m</sub>	-	<i>Ribonucleic Acid Messenger</i>
SGHT	-	Suficiência de Hormônio de Crescimento na Fase de Transição
TFMD	-	Teste de Força Muscular Dinâmica
T <sub>3</sub>	-	Triiodotironina
T <sub>4</sub>	-	Tiroxina
T4L	-	Tiroxina livre
TG	-	Triglicerídeos
TSH	-	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
TRH	-	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i>
UEP	-	Unidade de Endocrinologia Pediátrica
25(OH) vit D	-	25 hidroxivitamina D1.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1 HIPÓTESE .....	21
1.2 OBJETIVOS .....	21
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
2.1 FIBRAS MUSCULARES.....	22
2.2 FORÇA MUSCULAR.....	23
2.3 PARÂMETROS PARA AVALIAR FORÇA MUSCULAR .....	25
2.4 HORMÔNIOS E MUSCULATURA ESQUELÉTICA .....	26
2.4.1 Hormônio de Crescimento (GH) .....	26
2.4.2 Hormônios Tireoidianos (HT) .....	29
2.4.3 Cortisol .....	31
2.4.4 Testosterona .....	32
2.5 DEFICIÊNCIA DE GH NA INFÂNCIA (DGHI) .....	33
2.6 DGH NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO.....	33
2.7 DEFICIÊNCIA DE GH EM ADULTOS (DGHA) .....	35
2.8 METABOLISMO ÓSSEO .....	36
2.8.1 Vitamina D .....	39
2.9 DEFICIÊNCIA DE GH E A DENSITOMETRIA MINERAL ÓSSEA .....	40
2.10 DEFICIÊNCIA DE GH E COMPOSIÇÃO CORPÓREA .....	41
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO.....	43
3.2 POPULAÇÃO ALVO .....	43
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	43
3.3.1 Grupo de Pacientes Tratados com rhGH .....	43



3.3.2 Grupo Controle .....	44
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	44
3.4.1 Grupo de Pacientes Tratados com rhGH .....	44
3.4.2 Grupo Controle .....	45
3.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	45
3.6 AMOSTRA.....	46
3.6.1 Grupo de Pacientes Tratados com rhGH .....	46
3.6.2 Grupo Controle .....	46
3.7 MÉTODOS .....	46
3.7.1 Avaliação Clínica .....	46
3.7.2 Exames Laboratoriais .....	47
3.7.3 Métodos Laboratoriais .....	48
3.7.4 Eletrocardiografia e Dopplerecocardigrafia .....	49
3.7.5 Densidade Mineral Óssea (DMO) e Composição Corpórea (CC) .....	49
3.7.6 Teste de Força Muscular Dinâmica (TFMD).....	50
3.8 ÉTICA EM PESQUISA .....	51
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	51
3.10 FOMENTOS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES .....	52
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
4.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA .....	53
4.2 ITT NA FASE DE TRANSIÇÃO.....	59
4.3 IGF-1 NA FASE DE TRANSIÇÃO .....	60
4.4 PERFIL LIPÍDICO .....	61
4.5 PTH E 25 (OH)-VITAMINA D .....	62
4.6 ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC) .....	63

4.7 COMPOSIÇÃO CORPÓREA .....	63
4.8 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO).....	65
4.9 FORÇA MUSCULAR.....	67
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>77</b>
6.1 PERSPECTIVAS .....	77
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>100</b>
<b>PRODUÇÃO ACADÊMICA.....</b>	<b>113</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O hormônio de crescimento (GH) tem importantes ações metabólicas no homem além da promoção do crescimento longitudinal dos ossos durante a infância e a adolescência (STROBL; THOMAS, 1994). Estudos epidemiológicos em adultos com hipopituitarismo que estavam em terapia de reposição hormonal com tiroxina, esteróides sexuais e corticosteróides, mas sem GH, mostram aumento das taxas de mortalidade cardiovascular (ROSEN; BENGTSSON, 1990; TOMLINSON *et al.*, 2001).

Uma nova entidade clínica definida como deficiência de hormônio de crescimento em adultos (DGHA) foi reconhecida, que se caracteriza, pelo aumento da gordura corporal, com predominância na região troncular (incluindo gordura visceral), diminuição da massa e força muscular, diminuição da densidade mineral óssea, pior qualidade de vida, resistência à insulina e maior risco de doença cardiovascular (DE BOER; VAN DER VEEN, 1995; GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY, 1998).

Vários estudos têm mostrado que o tratamento com GH recombinante (rhGH) é capaz de reverter as anormalidades presentes na DGHA. Os pacientes são tratados com injeções subcutâneas diárias de rhGH, cuja dose é ajustada para obter valor de IGF-1 normal para a idade do paciente (MOLITCH *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente na abordagem da DGH na transição entre a adolescência e a idade adulta. O período da fase de transição é definido de forma arbitrária, mas geralmente abrange até sete anos após o estabelecimento da estatura final do indivíduo (HO, 2007). A descontinuação do uso do rhGH na fase de transição, após o término do crescimento linear, se acompanha de parada de ganho de massa muscular e esquelética (CARROLL *et al.*, 2004).

Nos músculos esqueléticos, o GH promove um balanço protéico positivo por aumento da síntese protéica e possivelmente pela inibição do catabolismo protéico (ROOYAKERS; NAIR, 1997). Diferentemente do IGF-1 circulante, a produção local do IGF-1 muscular é significativamente aumentada depois de um curto período de exercício de resistência (YANG *et al.*, 1996).

Ocorrência de osteoporose na DGHA está relacionada em parte ao conteúdo mineral ósseo (CMO) insuficiente durante o período de transição (BACHRACH, 2005). Estudos mostram a participação do GH no processo de aquisição de pico de massa óssea após atingir a estatura final (SHALET *et al.*, 2003; UNDERWOOD *et al.*, 2003), embora se saiba que a síntese de IGF-1 pelos osteoblastos é dependente do GH e também estimulada pelo paratormônio (PTH) e pelo estradiol (CANALIS *et al.*, 1996). Além desses hormônios, é necessário mencionar os importantes efeitos anabólicos dos esteróides sexuais, hormônios tireoidianos e insulina (ROOYAKERS; NAIR, 1997).

Vários autores têm defendido a manutenção do tratamento com rhGH em pacientes com deficiência completa de GH por alguns anos, após atingirem a estatura final, a fim de alcançar os picos de massa muscular e massa óssea para reduzir a incidência de osteoporose e o risco relativo de fraturas (SHALET *et al.*, 2003). Havendo outras deficiências hipofisárias, essas devem ser corrigidas adequadamente: se de LH e FSH, testosterona nos homens e estrogênios nas mulheres; se de TSH, *L*-tiroxina; e se de ACTH, glicocorticóide (PARKS, 2002).

A estratégia de tratamento com rhGH é diferente na infância/adolescência e na idade adulta. No primeiro caso, o tratamento visa primordialmente o crescimento linear e proporcionar estatura final dentro da estatura alvo. Nos pacientes adultos, o GH é utilizado para corrigir os distúrbios metabólicos, diminuir o risco cardiovascular, a ocorrência de fraturas e melhorar a qualidade de vida (MOLITCH *et al.*, 2006). A interrupção do uso do rhGH na fase de transição acarreta redução da força muscular isométrica, do tamanho do músculo e da área da fibra muscular (RUTHERFORD *et al.*, 1989). Esses dados mostram a importância do GH na manutenção da massa e força muscular. Além disso, as propriedades contráteis dos músculos, relacionadas às fibras musculares do tipo II, de indivíduos com DGHA, estão comprometidas por uma redução da contração rápida (RUTHERFORD *et al.*, 1995).

A Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do HC-UFPR é um centro com grande experiência no diagnóstico e tratamento de crianças com distúrbios do crescimento, em especial com o uso de rhGH em pacientes com DGH. A experiência brasileira sobre o estado da musculatura e em especial da força muscular de pacientes com DGH na fase de transição é escassa. Pela possibilidade de se poder

avaliar um grupo de indivíduos que atingiram a estatura final, depois de vários anos de uso regular de rhGH durante a infância e adolescência, foi concebido este estudo como contribuição ao esclarecimento de alguns aspectos da composição corpórea e força muscular durante a fase de transição.

## 1.1 HIPÓTESE

Pacientes portadores de DGH que foram tratados durante a infância e adolescência e alcançaram estatura final igual à estatura alvo não devem ter alterações da composição corpórea e da força muscular na fase de transição.

## 1.2 OBJETIVOS

1. Avaliar composição corpórea e força muscular de pacientes do sexo masculino, na fase de transição, com diagnóstico de DGH na infância ou início da adolescência, tratados com rhGH e que atingiram a estatura final;

2. Comparar os valores de composição corpórea e de força muscular dos pacientes com os de indivíduos saudáveis, do mesmo sexo e faixa etária.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FIBRAS MUSCULARES

No corpo humano existem três variedades de tecido muscular: o músculo liso, o músculo estriado cardíaco e o músculo estriado esquelético. A musculatura esquelética está presente em maior quantidade, perfazendo entre 40 e 45% do peso corporal. É constituída por aproximadamente 660 músculos com diferentes localizações e funções (STARON *et al.*, 1999).

Morfologicamente, os músculos esqueléticos são constituídos pelas fibras envoltas uma a uma por tecido conjuntivo fibroso, o endomísio. Elas são agrupadas em feixes de até 150 unidades formando um fascículo, o qual está envolto pelo perimísio. Vários fascículos juntos são envolvidos pelo epimísio, formando o músculo como um todo. Histologicamente, as fibras musculares são envolvidas pela membrana plasmática - o sarcolema - formada por dupla camada lipídica responsável pela condução da onda de despolarização. Abaixo do sarcolema existe a membrana basal, formada por proteínas e filamentos de colágeno (BOFF, 2008).

Segundo Gregory *et al.* (2005), as fibras musculares também podem ser classificadas por suas características fisiológicas e bioquímicas, evidenciando a atividade enzimática, potencial oxidativo e o tipo de exercício característico da fibra. Alterações fisiológicas e moleculares do músculo esquelético são dependentes da ação hormonal, estímulo elétrico, idade, carga ou sua ausência e exercício. Estes estímulos contribuem para modificar a atividade contrátil do músculo, desencadeando uma série de adaptações que envolvem: o número de mitocôndrias, as enzimas, o tipo de miofibrilas, o número de capilares, tipo e quantidade de nervos periféricos e quantidade de núcleos (FLÜCK *et al.*, 2003; KIM *et al.*, 2005).

Dentre as alterações decorrentes dos diversos estímulos aplicados sobre o músculo, temos a transição das fibras lentas (tipo I) para rápidas (tipo II). As fibras do tipo I geram energia utilizando o sistema aeróbio com menor velocidade de propagação do cálcio. Apresentam mais mitocôndrias, são mais resistentes à fadiga, recebem maior vascularização, contêm altos níveis de mioglobina, têm baixa

velocidade de contração, de relaxamento e de capacidade de gerar força. Caracterizam-se ainda pelo tempo de contração longo e predomínio de enzimas oxidativas (BOFF, 2008).

As fibras tipo II têm tempo de contração menor e predomínio de enzimas glicolíticas. As fibras tipo II geram energia anaeróbia e apresentam características como: alta capacidade de condução do potencial de ação, rápida propagação de cálcio, alta velocidade de contração e relaxamento, grande capacidade de gerar força, pouca resistência, menor capilarização, baixo número de mitocôndrias e reduzida quantidade de mioglobina e alta atividade do trifosfato de adenosina - ATP (BOFF, 2008).

A proporção de reservas energéticas como ATP, glicogênio e ácidos graxos é diferente para cada tipo de fibra. Nas fibras do tipo I, a quantidade de glicogênio é aproximadamente 16% maior do que a das fibras tipo II; a concentração de lipídios é maior nas fibras do tipo I e a concentração de ATP é similar em ambos os tipos de fibras (VOLLESTAD *et al.*, 1984).

## 2.2 FORÇA MUSCULAR

Força muscular, para Barbanti (1979), é “a capacidade de exercer tensão muscular contra uma resistência, envolvendo fatores mecânicos e fisiológicos que determinam a força em algum movimento particular”. Segundo a física, força é a capacidade de um corpo de alterar o seu estado de movimento ou de repouso, criando uma aceleração ou sua deformação (MARQUES, 2002). Powers e Howley (2000) definem força muscular como “força máxima” que um músculo ou grupos de músculos podem gerar durante o movimento, sendo comumente expressa como repetição máxima.

Segundo Weineck (1999), os tipos de força se classificam em: força máxima, força rápida e força de resistência. Força máxima é a principal força disponível que o sistema neuromuscular pode mobilizar por meio de uma contração máxima voluntária. No contexto da força máxima, também existe a chamada força absoluta, que é a somatória da força máxima e da força de reserva, que é requisitada somente

em condições extremas, como risco de vida, hipnose, stress, entre outros. Força rápida é a capacidade do sistema neuromuscular de movimentar o corpo ou parte do corpo ou ainda objetos com uma velocidade máxima. Força de resistência é a capacidade do músculo de resistir à fadiga em condições de solicitação prolongada de força.

Do ponto de vista fisiológico, a maior ou menor capacidade de produção de força tem relação direta com o número de pontes cruzadas de miosina que interagem com os filamentos de actina, com o número de células musculares e com o comprimento e tipo de fibra muscular (MARQUES, 2002).

Segundo Barbanti (1979), a força pode ainda ser classificada em dinâmica e estática. A força dinâmica é caracterizada pelo encurtamento das fibras musculares, provocando uma aproximação ou afastamento dos segmentos ou partes musculares próximas e, por consequência, gerando movimento.

Força estática é aquela em que não existe encurtamento das fibras musculares, portanto não gera movimento. Neste tipo de força, observa-se aumento do tônus e da tensão muscular e constitui a chamada força isométrica. Dentro do conceito de força isométrica, existe a força máxima isométrica ou estática, que é a força realizada contra cargas insuperáveis, ou seja, não se observa qualquer tipo de movimento apesar de existir contração muscular máxima (BADILLO, 2000a). Outro tipo de força é a força máxima dinâmica (FMD) a qual é capaz de vencer uma determinada resistência e acarretar um movimento, por isso podendo ser mensurada. Por meio de instrumentos apropriados faz-se a medição da FMD e a unidade de medida para expressá-la é Newton-metro (Nm) e porcentagem.

Valor de carga inferior à FMD é denominado força máxima dinâmica relativa. Quando se executa um tipo específico de atividade muscular, que recruta um determinado conjunto de músculos, tem-se outro tipo de força denominada força útil ou funcional (BADILLO, 2000a, 2000b, 2001). Embora na maioria das modalidades desportivas, o objetivo primário é desenvolver índices ótimos de FMD (BADILLO, 2000a), a medida da força útil é a utilizada quando se quer obter o valor da FMD. Quando no uso de uma força útil não se emprega a FMD, mas apenas uma força num determinado tempo e velocidade, obtêm-se o valor da força máxima dinâmica relativa (BADILLO, 2000a).



### 2.3 PARÂMETROS PARA AVALIAR FORÇA MUSCULAR

A força muscular é uma aptidão física necessária para a manutenção da saúde, da habilidade funcional e da qualidade de vida (KRAEMER *et al.*, 2009). O desempenho da força apresenta o seu pico entre os 20 e 30 anos; após esse período, ela permanece relativamente estável ou diminui ligeiramente durante os 20 anos seguintes. Aos 60 anos, ocorre uma diminuição mais brusca e, a partir dos 70, esta se acentua, sendo mais intensa nas mulheres (TARTARUGA *et al.*, 2005).

A força muscular pode ser definida como a capacidade do músculo de gerar trabalho e o pico de torque, por sua vez, definido como o produto de três fatores: massa, aceleração e tamanho do braço de alavanca. O pico de torque máximo é diretamente proporcional à amplitude do movimento. Ainda, em relação ao pico de torque, existe o trabalho rotacional que é definido como o produto do torque pela distância percorrida, representado graficamente pela área sob a curva de torque (BROWN; WEIR, 2001; AQUINO *et al.*, 2007a).

O pico de torque é o momento de maior produção de força executado dentro de um movimento articular e é indicativo da capacidade de força muscular (ASTRAND, 1992). É o parâmetro mais utilizado tanto para investigação de força muscular como para determinar a porcentagem de carga destinada ao fortalecimento de um determinado grupo muscular (CHATRENET; KERKOUR, 2002). Permite comparar o equilíbrio entre musculatura agonista e antagonista, o qual é expresso em percentual e calculado a partir do pico de torque desenvolvido num mesmo modo de contração e numa velocidade angular idêntica. O torque representa o resultado da força aplicada num ponto, multiplicada pela distância do ponto de aplicação da força ao centro de rotação do eixo de movimento, medido em Newton-metro. Pode também ser expresso em relação ao peso corporal do indivíduo, em porcentagem, com o objetivo de comparar grupo de indivíduos (CALMELS *et al.*, 1995; TERRERI *et al.*, 2001; D'ALESSANDRO *et al.*, 2005; TARTARUGA *et al.*, 2005; AQUINO *et al.*, 2007b; WIBELINGER, 2009).

A força dos músculos extensores do joelho é maior que a dos músculos flexores. Comparando-se o pico de torque em indivíduos de diferentes idades, observa-se que o valor de força dos músculos flexores do joelho é aproximadamente

a metade do valor de força dos músculos extensores (ZAKAS *et al.*, 2005; CAPODAGLIO *et al.*, 2008). Por outro lado, os músculos extensores apresentam menor vantagem mecânica, enquanto que os flexores exercem o momento articular máximo (KELLIS *et al.*, 1998).

## 2.4 HORMÔNIOS E MUSCULATURA ESQUELÉTICA

Para compreender o papel dos hormônios sobre o desenvolvimento e função da musculatura estriada, é importante rever aspectos de fisiologia e patologia endócrinas mais comuns, incluindo na revisão a DGH, elemento base deste estudo. Como se sabe, os hormônios atuam em conjunto, estabelecendo uma espécie de rede entre eles, de tal sorte que o excesso ou a falta de um deles inevitavelmente interfere na função dos demais. Os distúrbios diretos (falta ou excesso) e indiretos (repercussões sobre outros hormônios) da homeostase dos hormônios sobre a estrutura e função dos vários sistemas orgânicos (e muscular em particular) podem ser detectados precocemente por exame clínico e laboratorial específico, ou passarem despercebidos por falta de percepção clínica ou de exames laboratoriais apropriados (KRONENBERG *et al.*, 2008). A presente revisão enfocará os hormônios que mais comumente se encontram alterados em pacientes com DGH e que foram analisados neste estudo.

Como a hipófise é a glândula responsável pela secreção do GH e de hormônios tróficos que agem estimulando outras glândulas (TSH e tireóide, ACTH e supra-renal, LH e FSH e gônadas), será feita uma revisão sucinta da fisiologia do GH, dos hormônios tireoidianos, da testosterona e do cortisol e a repercussão das alterações da secreção desses hormônios sobre o tecido muscular estriado.

### 2.4.1 Hormônio de Crescimento (GH)

O GH é produzido pelas células somatotróficas da adeno-hipófise. Sua síntese é dependente de um gene (hGH-N) localizado no braço longo do

cromossomo 17. O GH é uma polipeptídeo com 22 kd, constituída de 191 aminoácidos. Aproximadamente 10% do GH circulante é uma variante com peso de 20 kd, na qual a sequência aminoacídica 36-46 não está presente (MELMED; KLEINBERG, 2008).

A secreção do GH é influenciada por uma gama variada de hormônios: hormônio secretor de GH (GHRH), somatostatina (tetra-decapeptídeo que inibe a secreção de GH), grelina (hormônio polipeptídico secretado pelas células da região do antro do estômago), IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor – type 1*), hormônios tireodíanos, glicocorticóides (ex.: hidrocortisona) e outros fatores como: exercício, estresse e sono. A maioria dos pulsos de GH ocorre logo após o início do sono, na fase de ondas lentas cerebrais (durante os estágios III e IV do sono), o que corresponde a 60-70% de sua secreção diária. O GH é o principal estimulador da transcrição do gene do IGF-1. O IGF-1, que medeia a maioria das ações do GH, é um peptídeo com 70 aminoácidos que circula no plasma ligado a proteínas transportadoras de IGF-1 (IGFBPs), das quais a mais importante é a IGFBP-3.

O GH é um hormônio imprescindível para o crescimento, daí seu nome, embora indivíduos adultos e mesmo idosos, continuem produzindo-o, ainda que em quantidades bem menores quando comparadas às fases da infância e adolescência. O GH produz retenção de nitrogênio, diminui os níveis de uréia plasmática e aumenta a massa muscular. Outras ações metabólicas estão relacionadas a consumo energético e crescimento e incluem: aumento da mobilização da gordura do tecido subcutâneo, diminuição do depósito de gordura e ativação da lipase hormônio-sensível resultando em aumento da hidrólise dos triglicérides para ácidos graxos livres e glicerol (processo denominado lipólise), bem como diminuição da reesterificação dos ácidos graxos (MELMED; KLEINBERG, 2008). Durante a puberdade existe uma interação entre as ações anabólicas do GH com as dos hormônios sexuais (estradiol nas meninas, testosterona nos meninos), resultando num crescimento e amadurecimento conjunto dos sistemas ósseo e muscular. Assim, pois, existe uma ação direta do GH sobre o tecido muscular e ósseo, ao mesmo tempo em que o aumento da massa e da força muscular estimula o

crescimento ósseo (HULTHÉN<sup>1</sup> *et al.*, *apud* NOGUEIRA *et al.*, 2004; MELMED; KLEINBERG, 2008; SHALENDER, 2008).

Secreção normal de GH durante a puberdade e nos anos subseqüentes influencia o ganho de massa óssea, uma vez que indivíduos com DGH de início na infância, não tratados, não alcançam pico de massa óssea nem massa muscular normal quando atingem idade adulta (KAUFAMN *et al.*, 1992; HULTHÉN *et al.*, 2001). Estudos *in vitro*, em ratos, mostram expressão do ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) de IGF-1 em músculos esqueléticos, a qual é maior nas fases iniciais do crescimento (ADAMO<sup>2</sup> *et al.*, *apud* ISGAARD *et al.*, 1993).

A expressão de IGF-1 diminui no músculo esquelético de ratos adultos, cai ainda mais depois da hipofisectomia e volta ao estado anterior após tratamento com GH, tanto em nível protéico (D'ERCOLE<sup>3</sup> *et al.*, *apud* ISGAARD *et al.*, 1993), como molecular (MURPHY<sup>4</sup> *et al.*, *apud* ISGAARD *et al.*, 1993).

Durante o processo de regeneração muscular, após injúria isquêmica, observa-se aumento importante da expressão do IGF-1 nas células satélites (células precursoras dos mioblastos) e, ao longo do processo regenerativo, a transformação dessas células em mioblastos e miotubos. Posteriormente, o conteúdo de IGF-1 diminui e retorna aos níveis normais.

A expressão de RNAm de GH foi também demonstrada em células

<sup>1</sup> HULTHÉN, L.; BENGTTSSON, B. A.; SUNNERHAGEN, K. S. *et al.* GH is needed for the maturation of muscle mass and strength in adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.4765-4770, 2001.

<sup>2</sup> ADAMO, M.; LOWE, W. L. JR.; LeROITH D.; ROBERTS, C. T. JR. Insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acids with alternative 5'-untranslated regions are differentially expressed during development of the rat. **Endocrinology**, v.124, p.2737-2744, 1989.

<sup>3</sup> D'ERCOLE, A. J.; STILES, A. D.; UNDERWOOD, L. E. Tissue concentrations of Somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. **Proc Natl Acad Sci**, v.81, p.935-939, 1984.

<sup>4</sup> MURPHY, L. J.; BELL, G. I.; DUCKWORTH, M. L.; FRIESEN, H. G. Identification, characterization and regulation of a rat complementary deoxyribonucleic acid which encodes insulin-like growth factor I expression in vivo. **Endocrinology**, v.121, p.684-691, 1987.

musculares em fase de regeneração, no estágio de mioblastos e miotubos, indicando que o hormônio de crescimento atua na fase precoce do processo de regeneração muscular (JENNISCHEN; ANDERSON<sup>5</sup>, *apud* ISGAARD *et al.*, 1993). A ação do hormônio de crescimento sobre a alteração fenotípica das fibras musculares tem sido documentada por vários autores, (DAUGAARD *et al.*, 1998; HENNESSEY *et al.*, 2001; WEBER, 2002) segundo os quais este hormônio induz a um aumento da concentração e do tamanho das fibras tipo II, da capilarização e da força muscular. Entretanto, outros autores sugerem que o aumento da força muscular se deve ao aumento do volume muscular e não por alterações da morfologia ou do metabolismo muscular (RUTHERFORD *et al.*, 1995).

Estudo de Janssen *et al.* (1999) mostrou que as forças musculares isocinética e isométrica máxima eram significativamente menores em pacientes com DGH quando comparadas com controles saudáveis. Gotheerström *et al.* (2001) avaliaram 26 pacientes com DGH (> 60 anos) após cinco anos de reposição de GH e observaram aumento da força muscular. Dados semelhantes foram documentados por Wu (1997), Cuneo *et al.* (1990) e Sartorio *et al.* (1995).

#### 2.4.2 Hormônios Tireoidianos (HT)

A secreção dos HT, triiodotironina (T<sub>3</sub>) e tiroxina (T<sub>4</sub>) pelas células foliculares da tireóide é dependente da ação do hormônio estimulante da tireóide (TSH) produzido pelos tireotrofos (células) da adeno-hipófise. Por sua vez, a secreção do TSH é regulada principalmente pelo nível dos HT e do TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) sintetizado e secretado por células do hipotálamo (LARSEN *et al.*, 2008).

Os HT aumentam o consumo de oxigênio, estimulam a síntese protéica e são imprescindíveis para o crescimento e diferenciação de todos os tecidos

---

<sup>5</sup> JENNISCHEN, E.; ANDERSON, G. Expression of GH receptor mRNA in regenerating skeletal muscle of normal and hypophysectomized rats. An in situ hybridization study. **Acta Endocrinol**, v.125, p.595-602, 1991.

orgânicos (músculos, ossos, vísceras, cérebro, etc.). O processo metabólico como um todo (envolvendo água, minerais, enzimas, hidratos de carbono, lipídeos, vitaminas, hematopoiese e síntese e ação de outros hormônios) depende de uma produção e ação adequadas dos HT. O principal hormônio tireoidiano é a triiodotironina ( $T_3$ ), que é derivado da molécula da tiroxina ( $T_4$ ) por ação de uma enzima (desiodase) que retira um átomo de iodo da molécula da tiroxina (LaFRANCHI, 2002; LARSEN *et al.*, 2008).

Pacientes com hipotireoidismo, seja por deficiência de TSH (como nos casos de DGH) ou por alterações primárias da tireóide (tireoidite de Hashimoto, pós tireoidectomia total, radioiodoterapia, etc.), queixam-se de dores musculares generalizadas. Essas dores são mais intensas quando o quadro é de instalação mais aguda, como ocorre após tireoidectomia total ou radioiodoterapia. Nos dias frios as dores são mais acentuadas, particularmente no período matinal. Câimbras noturnas e rigidez muscular podem estar presentes e simular quadros reumáticos (HALL; SCANLON, 1979). A fase de relaxamento dos reflexos tendinosos é prolongada; mioclonia pode estar presente. O eletromiograma pode estar normal ou pode exibir alterações de descarga, hiperirritabilidade e potenciais de ação polifásicos. Esses achados são mais comuns nos pacientes com níveis plasmáticos muito baixos de  $T_4$  (BRENT *et al.*, 2008) e a base fisiopatológica dos achados é a deposição de ácido hialurônico (substância altamente higroscópica) nos tecidos.

Assim como no hipotireoidismo, também a condição clínica reversa, tireotoxicose ou simplesmente excesso de HT, qualquer que seja a etiologia, o sistema muscular estriado também apresenta alterações importantes. Fraqueza muscular e, por consequência, dificuldade para desempenhar as atividades musculares mais comuns (correr, subir escadas, levantar uma criança, por exemplo), é um sinal clínico frequente nos pacientes com valores cronicamente elevados de HT. A fraqueza é mais acentuada na musculatura proximal dos membros em comparação com o restante dos músculos e afeta mais os homens que as mulheres. A força muscular volta à normalidade depois da normalização dos níveis de HT, embora a massa muscular *per se* demore mais tempo para voltar ao volume normal (DAVIES; LARSEN, 2008).

### 2.4.3 Cortisol

O cortisol é um hormônio do grupo dos glicocorticóides e é o principal GC produzido pelo córtex adrenal. Sua síntese e secreção são estimuladas pelo ACTH. O ACTH é um polipeptídeo composto de 39 aminoácidos sintetizado pela adeno-hipófise, a partir da clivagem de uma molécula precursora maior (241 aminoácidos) denominada pro-ópio-melanocortina. O cortisol e todos os glicocorticóides sintéticos suprimem as respostas imunológicas. As ações sobre o sistema imune envolvem ações diretas sobre linfócitos T e B, as quais incluem inibição da síntese de imunoglobulinas e estimulação da apoptose dos linfócitos. Efeitos anti-inflamatórios adicionais incluem inibição da diferenciação dos monócitos em macrófagos e fagocitose dos macrófagos e atividade citotóxica (STEWART, 2008).

Os glicocorticóides aumentam a glicose sanguínea por meio de sua ação sobre o metabolismo do glicogênio, das proteínas e gorduras. Nos tecidos periféricos inibem a captação e a utilização de glicose pelos músculos e tecido gorduroso. Além de induzir resistência à insulina no tecido muscular, os glicocorticóides causam alterações catabólicas no músculo, pele e tecido conjuntivo. Nos músculos causam atrofia, a qual parece ser específica para as fibras tipo II. A síntese de proteína muscular é reduzida. No tecido ósseo, os glicocorticóides inibem a função dos osteoblastos, ação esta que ajuda a explicar a osteopenia e osteoporose nos estados de excesso (Síndrome de Cushing) desses hormônios (STEWART, 2008).

Os glicocorticóides promovem um balanço negativo de cálcio no organismo pela inibição da absorção intestinal e aumento da excreção renal daquele íon. Nas crianças, os glicocorticóides em níveis suprafisiológicos inibem o crescimento linear do esqueleto. Indivíduos adultos expostos ao excesso de glicocorticóides (endógeno ou exógeno) apresentam atrofia muscular e diminuição severa da força muscular. Entretanto, na doença de Addison, caracterizada pela deficiência grave de cortisol e de aldosterona (mineralocorticóide), os pacientes entram em estado de caquexia (atrofia muscular generalizada), além de inúmeras alterações metabólicas (STEWART, 2008).

#### 2.4.4 Testosterona

A testosterona é o hormônio androgênico predominante na maioria dos mamíferos. Nos homens, os androgênios em geral, e particularmente a testosterona, têm ações sobre o organismo como um todo, durante a fase fetal, no desenvolvimento pleno da puberdade e durante a idade adulta. Na puberdade as concentrações plasmáticas de testosterona aumentam gradativamente, participando ativamente do processo de crescimento corporal (em conjunto com outros hormônios) e de virilização. A testosterona é essencial para o desenvolvimento da musculatura e dos ossos, age sobre o processo de hematopoiese, no metabolismo dos lipídeos, proteínas e carboidratos, além de ter papel crucial sobre o comportamento psicossocial e sexual. Sua secreção pelas células de Leydig (dos testículos) é regulada pelo LH, secretado pela adeno-hipófise e o LH, por sua vez, é secretado por ação do fator liberador de gonadotrofinas (GnRH) produzido pelo hipotálamo (SHALENDER, 2008). Entretanto, nos testículos, a secreção da testosterona é influenciada de forma parácrina por vários fatores presentes nos túbulos seminíferos e interstício dos testículos: IGF-1, proteínas carregadoras de IGFs, inibinas, ativinas, fator epidérmico de crescimento, interleucina-1 e fator liberador de gonadotrofinas (SHALENDER, 2008). A testosterona é convertida em muitos tecidos periféricos a estradiol e di-hidrotestosterona. O estradiol exerce ações importantes sobre o esqueleto como maturação e aquisição de massa óssea e fechamento das epífises de crescimento.

Indivíduos com incapacidade para transformar testosterona em estradiol (como na deficiência da enzima aromatase) apresentam níveis elevados de testosterona, níveis muito baixos de estradiol, osteoporose e retardo da maturação esquelética. A di-hidrotestosterona promove a diferenciação da genitália externa (bolsa escrotal e pênis) nos meninos. Recém-natos masculinos com defeitos de transformação da testosterona em di-hidrotestosterona, ou resistência à ação da testosterona e di-hidrotestosterona, apresentam genitália ambígua. Homens com deficiência de testosterona apresentam aumento da gordura corporal, diminuição da massa e força muscular, da massa óssea (inclusive osteoporose), da capacidade de trabalho e da atividade física (SHALENDER, 2008).



## 2.5 DEFICIÊNCIA DE GH NA INFÂNCIA (DGHI)

O diagnóstico de DGHI é baseado na presença de baixa estatura e ou redução da velocidade de crescimento. A DGHI pode ser devida a alterações genéticas do eixo GH-IGF-1 (mutações dos genes PROP-1, POU1F1, HESX1, do receptor do GHRH, do receptor do GH - síndrome de Laron, entre outros), trauma, irradiação e infecção do sistema nervoso central, tumores da região hipotálamo-hipofisária, quimioterapia e doenças infiltrativas (SIZONENKO *et al.*, 2001). Contudo, a maioria dos casos de DGHI ainda é considerada de natureza idiopática (CAMACHO-HÜBNER; SAVAGE, 2002). A investigação da DGHI deve ser iniciada após a exclusão de outras causas de baixa estatura, como doenças sistêmicas crônicas, anormalidades cromossômicas, displasias ósseas, hipotireoidismo e hipercortisolismo. O diagnóstico de DGHI requer a combinação de critérios clínicos, auxológicos, bioquímicos, hormonais, radiológicos e genéticos.

Crianças com deficiência de GH devem ser tratadas tão logo se estabeleça o diagnóstico. O tratamento adequado com rhGH aumenta a velocidade de crescimento e permite que o indivíduo atinja a estatura final geneticamente determinada (SAVAGE *et al.*, 2004).

## 2.6 DGHI NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO

O termo período de transição refere-se à somatória de alterações físicas, psicológicas e de comportamento social que ocorrem entre o final da puberdade e a aquisição da maturidade completa. Em geral ele se estende do final da adolescência até seis a sete anos após o indivíduo atingir sua estatura final (CLAYTON *et al.*, 2005).

Em relação à maioria das doenças endócrinas, e na DGHI em particular, é frequente haver um hiato entre o final da intervenção do endocrinologista pediátrico e o momento em que o paciente é visto pelo endocrinologista de adultos. Não é infrequente a falta de comunicação entre as duas categorias de endocrinologistas e faltam centros especializados para atendimento de pacientes no período de

transição (LEONG; JOHANNSSON, 2003).

De acordo com o consenso da *European Society of Paediatric Endocrinology* o manejo dos pacientes no período de transição envolve: reavaliação diagnóstica da DGH; reavaliação do regime de reposição de rhGH nos pacientes com DGH confirmada; aquisição de maturação somática completa (massa óssea e massa muscular inclusive); maturação sexual plena (a capacidade reprodutiva quase sempre está comprometida nos pacientes com deficiência completa de gonadotrofinas); redução de risco cardiovascular, conscientização da doença para melhorar a aderência à reposição hormonal e desenvolvimento de autonomia para decisões relacionadas à saúde (CLAYTON *et al.*, 2005).

O uso de rhGH no período de transição aumenta a massa muscular, cujo pico ocorre entre os 20 e 30 anos de idade (HULTHÉN *et al.*, 2001), contribuindo para o ganho de massa óssea (SHALET *et al.*, 2003; CLAYTON *et al.*, 2005). A suspensão da reposição de rhGH ao se atingir a estatura final leva à diminuição dos marcadores de formação e reabsorção óssea (DRAKE *et al.*, 2003) e alteração da composição corpórea que revertem com o reinício do rhGH (DE BOER *et al.*, 1997; VAHL *et al.*, 2000; CARROLL *et al.*, 2004).

A interrupção do uso de rhGH em adolescentes com DGH se acompanha de redução de força e tamanho muscular e aumento da gordura corpórea (COLAO *et al.*, 2002; UNDERWOOD *et al.*, 2003).

Em 1996, o *Food and Drug Administration* autorizou o uso do rhGH para tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de DGH. Em 2010, segundo protocolo do Ministério da Saúde, uma vez completado o crescimento de pacientes com DGH, deve-se interromper o tratamento e num intervalo de 30 a 90 dias após, testar novamente a secreção de GH, utilizando-se apenas um teste de estímulo (hipoglicemia insulínica ou GHRH  $\pm$  Arginina ou glucagon). Caso a DGH esteja ainda presente, o paciente é candidato a receber rhGH pelo Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

## 2.7 DEFICIÊNCIA DE GH EM ADULTOS (DGHA)

A DGHA pode ser continuação da DGH da infância ou desenvolver-se na vida adulta (por hipofisectomia, apoplexia hipofisária, macroadenoma hipofisário não funcionante, síndrome de Sheehan, pós-traumatismo crânio-encefálico, etc.). A DGHA pode ser isolada ou combinada a uma ou mais deficiências hormonais (TSH, LH, FSH, ACTH). Apresenta uma constelação de achados clínicos, envolvendo vários sistemas orgânicos. Em relação à composição corpórea existe aumento da massa gorda (com distribuição mais troncular e visceral da gordura), alteração do perfil lipídico, diminuição da massa magra e da capacidade de exercício (KNOEPFELMACHER *et al.*, 2004), redução do bem estar psicológico e atividade sexual, isolamento social e *distress* emocional (MCGAULEY, 1989).

O diagnóstico da DGHA prescinde de testes que evoquem a secreção do GH em respostas a determinados estímulos. O grau de aumento do valor do GH após um determinado estímulo varia de acordo com o estímulo empregado (arginina, arginina + GHRH + hexarrelina - GHRP- 6), sexo, peso corporal e, possivelmente, idade.

A *Growth Hormone Research Society* (2000) recomenda a utilização da hipoglicemia insulínica como teste padrão para diagnosticar DGHA. A maioria dos indivíduos normais responde com um valor de pico de GH  $\geq 5$  ng/mL; indivíduos com DGHA geralmente apresentam valor  $\leq 3$  ng/mL. Contudo, em virtude da variação dos métodos laboratoriais utilizados, esses valores devem ser interpretados cautelosamente e sempre no contexto clínico. Os pacientes com deficiência hipofisária múltipla têm maior probabilidade de apresentar valor de pico de GH inferior a 3ng/mL ao passo que um percentual importante de pacientes tratados por deficiência isolada de GH, quando reavaliados após atingir estatura final e maturação esquelética completa, apresenta níveis normais nos testes de estímulo. Pacientes com deficiência múltipla devem ser submetidos aos testes provocativos somente depois que as outras deficiências hormonais estejam sendo adequadamente tratadas (KNOEPFELMACHER, 2004).

A avaliação da secreção do GH *per se* não é suficiente para distinguir os pacientes com DGHA e por isso é necessário complementar o teste de estímulo de

GH com a dosagem de IGF-1, pois este fator de crescimento, quando considerados idade e sexo, é o melhor marcador da atividade biológica do GH (GROWTH HORMONE RESEARCH, 1998). Importante ressaltar que quando se consideram indivíduos com idades acima de 50 anos não é incomum superposição de valores entre indivíduos normais e aqueles com DGHA (GHIGO et al., 1996). Entretanto, no grupo mais jovem, e quando se considera pacientes com DGHI, a separação entre indivíduos normais e os com DGH é mais nítida (HILDING et al., 1999; KNOEPFELMACHER et al., 2003). Deficiências adeno-hipofisárias múltiplas quase sempre estão associadas com deficiência grave de GH e os valores de IGF-1 apresentam valor preditivo positivo de 95% e especificidade de 89% (HARTMAN et al., 2002).

## 2.8 METABOLISMO ÓSSEO

O osso é composto por células (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos), matriz orgânica (proteínas colágenas e não-colágenas) e matriz mineralizada. Existem dois tipos principais de osso: trabecular (ou esponjoso, como nas vértebras, metáfises dos ossos longos e maioria dos ossos chatos) e cortical (compacto, como nos ossos longos). Oitenta por cento do esqueleto é constituído de osso cortical, porém, a atividade metabólica é maior nos ossos esponjosos e alterações na massa óssea podem ser detectadas mais precocemente nestes (KREIPE, 1992; VAN DER SLUIS, 2002).

Os osteoblastos sintetizam e secretam proteínas que constituem a matriz óssea e a mineralizam com cristais de hidroxapatita. Níveis normais dos íons cálcio e fósforo nos fluídos extracelulares são fundamentais no processo de mineralização óssea.

O principal produto dos osteoblastos é o colágeno tipo 1, mas essas células também sintetizam osteocalcina e osteonectina, que perfazem 40% a 50% de proteínas não-colágenas do osso. A fosfatase alcalina específica do osso é uma enzima produzida somente pelos osteoblastos, localiza-se em sua membrana e é essencial para a mineralização óssea. Osteócitos, as células mais abundantes do tecido ósseo, originam-se dos osteoblastos que mineralizaram a matriz óssea e

foram incorporados a ela. Osteoclastos são células multinucleadas ricas em lisossomos e mitocôndrias que produzem substâncias promotoras da reabsorção óssea.

O processo de diferenciação dos osteoblastos é dependente de um fator de transcrição osteoblasto-específico, cujo gene codificador é influenciado por proteínas morfogenéticas do osso. Outros fatores que também estimulam a diferenciação dos osteoblastos são: fator de crescimento tumoral  $\beta$ , fatores de crescimento derivados de plaquetas, IGF-1 e fatores de crescimento de fibroblastos.

O desenvolvimento dos osteoclastos é estimulado pela interleucina-1 (IL-1), IL-3, IL-11, oncostatina, fator estimulador de colônias de macrófagos e fator de necrose tumoral; IL-4, IL-10, IL18 e interferon gama têm ação inibitória (MANOLAGAS, 2000).

Os processos de formação e de reabsorção óssea são acoplados e inter-relacionados. Os precursores dos osteoclastos exibem em sua membrana o receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANK). O *RANK-ligand* (RANKL) é uma proteína transmembrana produzida pelos osteoblastos que ao se ligar ao RANK, transmite um sinal para diferenciação dos osteoclastos, potencializando a reabsorção óssea. Um receptor solúvel, também secretado pelos osteoblastos, denominado osteoprotegerina, liga-se ao RANK impedindo assim a ligação do RANKL e, por consequência a formação de osteoclastos (HEATH, 2001a).

Os principais hormônios reguladores do metabolismo ósseo e dos íons cálcio e fósforo são o paratormônio (PTH) e a vitamina D (1,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub>) (MANOLAGAS, 2000). O PTH aumenta a reabsorção de cálcio nos rins e aumenta a excreção de fósforo. Nos rins, também aumenta a síntese da vitamina D. Esta, por sua vez, age nas células intestinais facilitando a absorção de cálcio, regula as concentrações de cálcio e fósforo no tecido ósseo permitindo a mineralização adequada da matriz, age sobre os osteoblastos estimulando a síntese de osteocalcina e fosfatase alcalina específica do osso e diminui a síntese de colágeno tipo 1. Um terceiro hormônio regulador do metabolismo ósseo, a calcitonina, inibe o desenvolvimento e a ação dos osteoclastos e promove a apoptose dos mesmos.

O GH é o principal regulador fisiológico da produção hepática de IGF-1. Indivíduos deficientes de GH possuem baixos níveis de IGF1 sérico e menor massa

óssea que indivíduos com GH normal (HOLMES *et al.*, 1995). O declínio de IGF-1 sérico parece estar associado à redução de massa óssea no envelhecimento (ROSEN; POLLAK, 1999). Esses trabalhos apontam para um importante papel do IGF1 circulante na aquisição do pico de massa óssea e na homeostase esquelética do indivíduo adulto.

Entretanto, parece não haver defeito na secreção do GH nos homens com osteoporose idiopática, como constatado por Kurland *et al.* (1998). Estes autores avaliaram 14 homens com osteoporose idiopática e os testes de estímulo com arginina e L-dopa mostraram resposta normal do GH, apesar de níveis séricos de IGF-1 baixos, indicando que estes homens não eram deficientes de GH.

Por outro lado, existe uma relação entre IGF-1 sérico e o conteúdo esquelético de IGF-1, ou seja, a quantidade de IGF-1 no microambiente ósseo depende da produção local de IGF-1 pelos osteoblastos corticais e trabeculares e também do IGF-1 circulante. De fato, o maior reservatório de IGFs no organismo não é o fígado, mas sim o osso (especialmente IGF-1 e IGF-2). Nos casos de osteoporose idiopática, a contribuição esquelética parece diminuída contribuindo para os baixos níveis circulantes de IGF-1 (LJUNGHAL *et al.*, 1992).

Anormalidades na formação óssea em várias formas de osteopenia resultam do menor recrutamento ou de apoptose precoce das células osteoblásticas. Estas anormalidades estão associadas com alterações na expressão ou produção de vários fatores de crescimento, inclusive IGFs, que modulam a proliferação e a atividade das células de formação óssea (CANALIS, 1996). O perfeito acoplamento dos processos de formação e reabsorção óssea é necessário para a manutenção de um esqueleto saudável. O IGF-1 também parece interferir indiretamente nesse processo mediante seus efeitos, comprovados *in vitro* e *in vivo*, regulando a osteoprotegerina (RUBIN, 2002).

É sabido que durante a adolescência, nos meninos, ocorre um aumento dramático da secreção da testosterona, do GH e do IGF-1 e que a interação destes três fatores é crucial para o crescimento ósseo longitudinal, aumento da massa muscular e ganho de massa óssea (HULTHÉN *et al.*, 2001). Depois de atingir a estatura final, a secreção de GH e a síntese de IGF-1 persistem, embora as concentrações plasmáticas sejam menores. A secreção normal de testosterona na

fase adulta continua sendo um importante fator na manutenção da massa óssea e muscular, em concerto com o GH e o IGF-1.

Estudos em pacientes com DGHA sugerem que a reposição com rhGH acarreta aumento dos marcadores de remodelação e perda óssea, aumento da DMO e diminuição do risco de fraturas após mais de 12 meses de tratamento (NILSSON, 2000). Um período curto de uso do rhGH, como sete dias, já é capaz de causar estimulação do metabolismo ósseo que perdura por semanas (BRIXEN *et al.*, 1995). Estudos experimentais em animais demonstram que o rhGH aumenta a espessura cortical e, conseqüentemente, o tamanho ósseo (ANDREASSEN *et al.*, 1996). Estudo de Biller *et al.* (2000) mostrou que o efeito da administração de GH sobre a DMO se prolonga mesmo após a interrupção do tratamento.

Em adultos com deficiência de GH, que receberam reposição desse hormônio, a formação óssea aumentou e houve queda inicial na densidade mineral óssea após seis meses de tratamento, refletindo um aumento da reabsorção óssea. Isso foi seguido por um retorno aos valores basais em 12 meses e um aumento significativo da massa mineral óssea em dois anos (HOLMES *et al.*, 1995; JOHANNSSON *et al.*, 1996).

### 2.8.1 Vitamina D

A vitamina D, através de suas ações no intestino, rim, osso e glândulas paratireóides, é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Entretanto, receptores deste hormônio podem ser encontrados em quase todos os tecidos do nosso organismo e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido imputadas a ele (PEDROSA; CASTRO, 2005). Dentre estes efeitos estão as ações sobre o músculo esquelético envolvendo o transporte de cálcio e a síntese protéica (POINTON *et al.*, 1979). Além disto, a deficiência de vitamina D tem sido relacionada à diminuição da força e da massa muscular (VISSER *et al.*, 2003).

Estudos em adultos e crianças sugerem que o efeito da ingestão de cálcio na densidade óssea depende do genótipo do receptor de vitamina D. Assim, a genotipagem do receptor de vitamina D pode ser útil na previsão dos reais

benefícios da suplementação de cálcio (DAWSON-HUGHES, 1995).

Em resumo, a vitamina D, através de suas ações sobre a regulação do transporte de cálcio, síntese protéica e cinética da contração, é importante para manutenção da massa, da força e da velocidade de contração do músculo esquelético. Há várias evidências de que a vitamina D participa de dois aspectos importantes da função neuromuscular: a força muscular e o equilíbrio. Especialmente no que se refere à célula muscular esquelética, sabe-se que a vitamina D atua através de um receptor específico, exercendo ações que envolvem desde a síntese protéica até a cinética de contração muscular (PEDROSA; CASTRO, 2005).

## 2.9 DEFICIÊNCIA DE GH E A DENSITOMETRIA MINERAL ÓSSEA

O período da infância e adolescência é considerado o mais importante para aquisição do pico da massa óssea. Este é definido como o mais alto nível de massa óssea alcançado como resultado do crescimento normal, sendo influenciado por fatores ambientais, hormonais e genéticos (BOUILLON; PRODONOVA, 2000).

A avaliação dos efeitos do GH sobre a massa óssea é influenciada por fatores como idade, sexo e período de instalação da DGHA. A DMO é afetada particularmente em pacientes jovens com DGHA de início na infância (MURRAY *et al.*, 2004). Attanasio *et al.* (2002) observaram que pacientes com DGH de início na infância têm menor massa óssea quando comparados aos pacientes com DGH que se manifestou após completar o desenvolvimento puberal.

O GH é importante na remodelação óssea. Em DGHA, os marcadores bioquímicos de remodelação óssea estão normais ou diminuídos e há diminuição do *turnover* ósseo. A redução de densidade mineral óssea em DGHA é provavelmente resultado da diminuição da formação óssea. Esta redução é referida em pacientes com DGHA de início na infância e na vida adulta, seja com DGHA isolada ou com deficiência hipofisária múltipla (DAVIDSON *et al.*, 2004). O efeito do GH parece ser bifásico, com maior reabsorção óssea na fase inicial de tratamento seguida de estímulo para formação óssea, com efeito anabólico prevalecendo no longo prazo



(OHLSSON *et al.*, 1998).

Alguns estudos têm demonstrado um aumento significativo da DMO em coluna lombar e colo de fêmur após reposição de GH como Götherström *et al.* (2001) e Bravenboer *et al.* (2005) que avaliaram pacientes com DGHA de início na infância, depois de cinco anos de tratamento.

O pico da massa óssea ocorre dentro do período de transição e é dependente da ação do GH (CLAYTON *et al.*, 2005; SHALET *et al.*, 2003). A suspensão da reposição de GH em adolescentes com DGH leva à diminuição dos marcadores de formação e reabsorção óssea, indicando a redução na atividade de remodelação óssea (DRAKE *et al.*, 2003). Rosen *et al.* (1997) e Wüster *et al.* (2001) observaram um aumento de três vezes na frequência de fraturas em pacientes com DGHA quando comparados com grupo controle.

## 2.10 DEFICIÊNCIA DE GH E COMPOSIÇÃO CORPÓREA

A avaliação da composição corpórea por meio de dados antropométricos, ou pregas cutâneas ou por bioimpedância ou DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*) mostra que na DGHA há aumento da gordura corporal total com predomínio de gordura no tronco, diminuição da massa magra e da água corporal total (BOSAEUS<sup>6</sup> *et al.*, 1996 *apud* JALLAD; BRONSTEIN, 2008).

A massa gorda é aproximadamente de 6,5 kg maior que a observada em adultos normais pareados por sexo e idade, representando um excesso de 8% na DGHA. Por meio da DEXA, pode-se observar a deficiência de massa magra, que na DGHA gira ao redor de 7 kg em média, e é localizada principalmente no tronco e nos membros inferiores (JALLAD; BRONSTEIN, 2008).

Alguns trabalhos têm mostrado baixa massa óssea em adultos com DGH de início na infância (KAUFAMN *et al.*, 1992; HYER *et al.*, 1992; BALDUCCI *et al.*,

---

<sup>6</sup> BOSAEUS, I.; JOHANSSON, G.; ROSÉN, T. *et al.* Comparison of methods to estimate body fat in growth hormone deficient adults. **Clin Endocrinol**, v.44, p.395-402, 1996.

1995). Em um estudo de corte transversal de 30 pacientes adultos jovens, do sexo masculino, com DGH de início na infância, Kaufman *et al.* (1992) encontraram conteúdo mineral ósseo (CMO) diminuído na coluna lombar em relação a um grupo controle pareado por idade e estatura. Esse achado foi corroborado por De Boer *et al.* (1994) em um estudo transversal, de desenho idêntico, em 70 indivíduos, no qual constataram que a DMO estava significativamente reduzida (Z-escore  $< -2DP$ ) ao redor de 33% em nível de coluna lombar. Segundo esses autores, a deficiência de GH de início na infância, é o fator mais importante para explicar a massa óssea diminuída, haja vista que tanto o GH como o IGF-1 têm ações diretas sobre a placa de crescimento, acelerando o processo de maturação da condroplasia. Segundo Goldman (2004), o GH induz osteogênese transformando o nódulo cartilaginoso em osso. Holmes *et al.* (1995) também encontraram redução da massa óssea em pacientes adultos com DGH isolada ou múltipla.

Um estudo longitudinal mostrou DMO lombar reduzida em DGH durante a FTR (BARONCELLI *et al.*, 2004). Quando adultos, uns pacientes irão ainda ser parcial ou completamente deficientes de GH e a não reposição de rhGH coloca-os em risco de desenvolvimento de osteoporose e alterações da composição como anteriormente citadas (SABINE *et al.*, 2009).

Como o pico de massa óssea pode não ser alcançado senão até a terceira ou quarta décadas de vida (OTT, 1990), a insuficiência de acreção de massa óssea também pode ser parcialmente responsável pela DMO reduzida em pacientes cujo início da deficiência de GH ocorra na fase de transição ou quando adultos (O'HALLORAN *et al.*, 1993). Por tudo isso, o tratamento com rhGH deve ser continuado até a obtenção do pico de massa óssea, independentemente do paciente tiver alcançado a estatura final (SAGGESE *et al.*, 1996).

Além do efeito lipolítico do GH, por meio da ativação da lipase hormônio-sensível, outros mecanismos têm sido propostos para explicar a melhora da composição corpórea observada com a reposição de rhGH, quais sejam a redução da resistência à leptina no tecido adiposo e a queda dos níveis de grelina (JALLAD; BRONSTEIN, 2008).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Estudo observacional, analítico, transversal e ambispectivo na coleta de dados, constituído de: revisão de prontuários de pacientes tratados com rhGH e exames clínico e laboratoriais atuais dos pacientes e de um grupo controle da mesma faixa etária e sexo.

O estudo foi conduzido na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de março de 2010 à março de 2012.

#### 3.2 POPULAÇÃO ALVO

A população alvo constituiu-se de todos os pacientes acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do HC-UFPR, tratados com rhGH e que finalizaram o tratamento, com um total de 800. Os indivíduos do grupo controle foram selecionados no HC-UFPR.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

##### 3.3.1 Grupo de Pacientes Tratados com rhGH

Foram incluídos neste grupo:

- a) pacientes com DGH, isolada ou múltipla, diagnosticada na infância ou no início da adolescência, que aderiram ao tratamento com rhGH e que foram adequadamente tratados de outras deficiências hormonais concomitantes;
- b) uso regular de rhGH por pelo menos 3 anos consecutivos para promoção do crescimento linear;

- c) pacientes que atingiram a estatura final e que apresentavam idade óssea  $\geq 19$  anos (GREULICH; PYLE, 1959);
- d) pacientes com deficiência múltipla de GH deveriam estar em tratamento adequado de outras deficiências hormonais concomitantes por pelo menos três meses antes da admissão no estudo;
- e) pacientes que autorizaram sua participação e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

### 3.3.2 Grupo Controle

Para constituir o Grupo Controle foram considerados os seguintes critérios:

- a) indivíduos do sexo masculino, com idade cronológica  $> 19 < 30$  anos;
- b) maturação sexual completa;
- c) estaturas entre 160 e 179 cm;
- d) peso entre 50 e 85 kg;
- e) exames cardiológicos normais;
- f) indivíduos que autorizaram sua participação e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

## 3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

### 3.4.1 Grupo de Pacientes Tratados com rhGH

- a) uso de rhGH nos últimos seis meses;
- b) DGH de início na fase adulta;
- c) uso de drogas que afetam as forças musculares (dose supra-fisiológica de glicocorticóides, anabolizantes sintéticos, diazepínicos, etc.) e os exames de bioquímica e hormônios;
- d) presença de anemia, distúrbios psíquicos e doenças crônicas

(insuficiência cardíaca, insuficiência renal, anemia, doenças músculo-esqueléticas, etc.) que poderiam interferir nos valores de bioquímica sanguínea, de hormônios, de composição corpórea e dos testes de força muscular;

- e) pacientes que estivessem em treinamento físico e/ou prática esportiva programada nos últimos seis meses;
- f)  $IMC \geq 31 \text{ Kg/m}^2$ ;
- g) nível de testosterona plasmática baixo;
- h) investigação laboratorial incompleta;
- i) presença de cardiopatia que contraindicasse os testes de avaliação da força muscular dinâmica.

#### 3.4.2 Grupo Controle

- a) uso crônico de qualquer medicação;
- b)  $IMC \geq 31 \text{ Kg/m}^2$ ;
- c) indivíduos que estivessem em treinamento físico e/ou prática esportiva programada nos últimos seis meses;
- d) investigação laboratorial incompleta.

### 3.5 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram selecionados da população alvo 98 pacientes adultos jovens (entre 19 e 30 anos de idade) do sexo masculino, com DGH de início na infância ou no início da adolescência tratados com rhGH, cujos prontuários foram revisados e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, ainda foram excluídos 38 pacientes, restando 60 pacientes que constituíram a população de estudo.

### 3.6 AMOSTRA

#### 3.6.1 Grupo de Pacientes Tratados com rhGH

Dos 60 pacientes selecionados, apenas 25 puderam ser contatados. Destes, um declinou do convite para participar do estudo, dois não realizaram todos os exames, três foram excluídos por reposição inadequada de testosterona e um, por obesidade (IMC = 39), a qual não permitia a obtenção dos índices de composição corpórea e distorcia os parâmetros de força muscular.

A amostra foi constituída, assim, por 18 pacientes do sexo masculino, na fase de transição, com diagnóstico de DGH na infância ou início da adolescência, tratados com rhGH e que atingiram a estatura alvo.

#### 3.6.2 Grupo Controle

Vinte indivíduos saudáveis do sexo masculino, na faixa etária 19-30 anos, funcionários técnicos, em atividade no HC-UFPR, sem antecedentes de prática regular de esportes ou atividade física, aceitaram o convite para constituir o grupo controle. Destes, um abandonou a pesquisa alegando motivos profissionais e outro foi excluído devido a estatura < 160 cm, ao final os 18 participantes cumpriram todas as etapas da pesquisa.

### 3.7 MÉTODOS

#### 3.7.1 Avaliação Clínica

Pacientes e controles foram examinados (anamnese e exame físico) pelo mesmo endocrinologista com experiência em Endocrinologia Geral e Pediátrica (Apêndice 2). O peso foi aferido em balança mecânica, marca Filizola® (São Paulo, SP), com graduação a cada 100 g, estando o indivíduo descalço, usando vestimentas leves, posicionado de pé, no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo.

A estatura foi obtida com estadiômetro Ayrton®, *Stadiometer Model S100* (Ayrton Corporation 5322 Frost Point, Prior Lake MN 55372, USA), fixado em parede plana, com subdivisão de 0,1 cm, estando o indivíduo com os calcanhares unidos, as pontas dos pés ligeiramente afastadas, os calcanhares, glúteos e ombros encostados no estadiômetro e a cabeça voltada para frente, orientada segundo o plano de *Frankfort*. Os valores de estatura no início do tratamento, atual dos pacientes e controles, e das estaturas-alvo dos pacientes, foram expressos em desvios-padrões (Z-escore), de acordo com Tanner *et al.* (1996), e calculados pelo *Kabi Pharmacia Growth Calculator* (Kabi Pharmacia, *Peptide Hormones, S-112 87 Stockholm, Sweden*). As idades cronológicas (IC) e tempo de tratamento foram expressos em anos decimais.

### 3.7.2 Exames Laboratoriais

Após jejum de 12 horas, foram realizadas as coletas de sangue, por uma enfermeira e uma técnica de enfermagem da UEP, sob a supervisão do endocrinologista, no período da manhã (entre 7:30 e 8:30 horas). Com exceção das dosagens de glicose, todas as amostras de sangue para dosagens hormonais e bioquímicas foram coletadas em tubos BD Vacutainer® (BD Plymouth, UK) sem anticoagulante. Após a coagulação, o soro foi separado em quatro (4) alíquotas de 01mL e estocadas a -20°C, para posterior análise. Para dosagem de glicose o sangue foi colocado em tubo com fluoreto de sódio e EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético).

Os seguintes exames foram feitos em todos os participantes: hemograma completo, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicose, hemoglobina glicada, fósforo inorgânico, cálcio total, potássio, sódio, creatinina, cortisol, TSH, T<sub>4</sub> total, T<sub>4</sub> livre, IGF-1, LH, FSH, testosterona total, 25-OH vitamina D e PTH.

As dosagens de GH foram efetuadas apenas nos pacientes, utilizando-se o teste da hipoglicemia insulínica (ITT). Após coleta da amostra basal de sangue, foi administrada insulina regular (Novolin®, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca), na dose de 0,1 UI/Kg, iv, *in bolus* e em seguida foram coletadas amostras nos

tempos 20, 30, 40 e 60 minutos, para dosagens de glicose e GH. A glicemia foi monitorada durante o ITT, a fim de constatar hipoglicemia, usando-se o glicosímetro *Accucheck Advantage*, Roche, Mannheim, Germany. Considerou-se hipoglicemia adequada quando o valor da glicemia era  $< 50$  mg/dl ou redução  $\geq 50\%$  do valor basal. Para definição de deficiência de hormônio de crescimento foi utilizado o valor de corte de GH  $< 3$  ng/mL (GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY, 2000).

### 3.7.3 Métodos Laboratoriais

As dosagens bioquímicas e hormonais foram feitas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR, com exceção das dosagens de IGF-1, que foram feitas no Laboratório Álvaro (Cascavel – Paraná, GRUPO DASA).

Triglicerídeos (método: glicerol-fosfato-oxidase), colesterol total, HDL-colesterol (método: enzimático/colorimétrico), LDL-colesterol (fórmula de Friedewald), glicose (método: hexoquinase/G-6-PDH), hemoglobina glicada (método: turbidimétrico), fósforo inorgânico (método: ultravioleta), cálcio total (método: arsenazo III), potássio (método: eletrodo íon seletivo), creatinina (método: cinético-picrato-alcalino), cortisol, T4 total, T4 livre, TSH, LH, FSH, GH e testosterona total (método: imunoensaio por quimioluminescência) foram dosados no analisador Architect® CI 8200 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, 60064, USA).

IGF-1 foi dosado por imunoensaio por quimioluminescência no analisador Immulite® 2000 (*Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd*, UK). Os valores de IGF-1 estão apresentados em ng/mL e Z-escore (ELMLINGER *et al.* 2004).

O perfil lipídico foi analisado de acordo com os critérios do III *National Cholesterol Education Program* (2001) revisados pela *American Heart Association* (2005), considerando-se os seguintes valores de risco, em homens: CT  $\geq 200$  mg/dL, LDL  $\geq 130$  mg/dL, TG  $\geq 150$  mg/dL e HDL  $< 40$  mg/dL.



### 3.7.4 Eletrocardiografia e Dopplerecografiografia

Todos os pacientes e controles foram submetidos aos exames de eletrocardiografia e Dopplerecografiografia pela mesma cardiologista no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas – UFPR, como pré-requisito para excluir cardiopatias que contra indicassem o TFMD.

### 3.7.5 Densidade Mineral Óssea (DMO) e Composição Corpórea (CC)

DMO e CC foram determinadas pelo método de densitometria por dupla emissão de raios-x, DEXA (*Dual X-Ray Absorptiometry*), com aparelho da marca *Lunar Prodigy Primo* (*General Electric, Healthcare*, EUA), no Centro de Estudos em Terapias Inovadoras – CETI (Rua Padre Camargo, nº 151, Curitiba).

Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo técnico. Para a realização dos exames os indivíduos usaram vestimentas apropriadas e sem objetos metálicos.

A DMO foi aferida em corpo total (CT), coluna lombar (CL), fêmur total (FT) e colo de fêmur (CF); para obtenção da DMO em CT e CL o indivíduo deitou-se em posição supina, centralizado na mesa do densitômetro, tendo suas pernas elevadas por um coxim de sustentação de modo que o ângulo formado pelas pernas e coxas fosse de 45°. As mãos do indivíduo foram mantidas fora da área de aferição, e o mesmo mantinha-se imóvel durante o exame. Os valores de DMO, expressos em g/cm<sup>2</sup>, os valores de CL foram calculados como a média dos valores obtidos nas vértebras L1, L2, L3 e L4.

Para a obtenção da DMO em FT e CF, o indivíduo deitou-se em posição supina, centralizado na mesa do densitômetro, com os pés em um anteparo cujo centro foi alinhado com a linha mediana do corpo. Uma tira de fixação manteve o pé direito em posição de rotação interna enquanto uma segunda faixa de fixação, colocada sobre a perna, mantinha o joelho junto à mesa do densitômetro. Os valores de DMO, em g/cm<sup>2</sup>, foram calculados para CF e FT. Foi adotado o consenso da *International Society of Clinical Densitometry* (BAIM *et al.*, 2008), considerando-se como baixa massa óssea (abaixo do esperado para a média de idade),

Z-escore < -2 DP.

Para a obtenção da CC o indivíduo permaneceu na posição supina, imóvel na mesa de exame. O escaneamento foi realizado desde a região superior do crânio até as extremidades dos artelhos. A massa magra (MM) e a massa gorda (MG) foram determinadas com aproximação de 1g.

### 3.7.6 Teste de Força Muscular Dinâmica (TFMD)

O TFMD foi realizado no Laboratório de Fisiologia do Clube Atlético Paranaense sempre pela mesma fisioterapeuta especializada em avaliação isocinética. Os indivíduos receberam instruções para usar vestimentas leves, não praticar qualquer exercício físico e não consumir álcool por pelo menos 48 horas antes do teste. Para realização do TFMD utilizou-se o Dinamômetro Isocinético Biodex® (*Biodex Medical Systems, Shirley, NY, USA*), periodicamente calibrado segundo as recomendações do fabricante. Os valores do Pico de Torque Extensor (PTE) e Pico de Torque Flexor (PTF) dos membros inferiores dominantes (DO) e não dominantes (ND) foram expressos em Nm de acordo com o Sistema Internacional de Unidades. Eles representam o torque provocado por uma força de um newton exercida a uma distância de um metro do ponto de rotação ( $\text{m}^2\text{kg}/\text{s}^2$ ). PTE e PTF, DO e ND em relação ao peso corporal e razão agonista/antagonista na velocidade de  $60^\circ/\text{s}$ , foram expressos em percentuais.

Todos os indivíduos realizaram um aquecimento de cinco minutos em uma bicicleta ergométrica Precor (*Workout Samrter Comercial Cycle C846, USA*) antes do início do TFMD. Para a realização do TFMD o indivíduo sentou-se na cadeira do dinamômetro com o quadril e joelho em  $90^\circ$  de flexão e o eixo de movimento do equipamento alinhado com o epicôndilo lateral do fêmur. Cintos em torno do tórax, abdômen e região distal da coxa do membro a ser avaliado, foram colocados para estabilização durante o teste, para evitar movimentos compensatórios de outros grupos musculares. Durante a realização do teste os indivíduos cruzaram os braços, mãos seguras aos cintos na altura do peito e todos receberam a mesma estimulação verbal para melhor desempenho no teste.

A amplitude de movimento foi limitada entre  $110^\circ$  de flexão e  $0^\circ$  de extensão,

em que 0° foi definido como extensão completa. Antes de iniciar o teste foram executadas duas repetições submáximas prévias para familiarização com a resistência do mecanismo do aparelho e procedimentos do teste.

A avaliação consistiu na realização de três repetições máximas de flexão e extensão do joelho no modo concêntrico, na velocidade de 60°/s. Este procedimento foi realizado em ambos os membros, iniciando-se pelo membro DO. A velocidade angular de 60°/s foi escolhida, porque a força muscular avaliada em baixas velocidades permite o recrutamento de um número maior de unidades motoras (SIQUEIRA, *et al.*, 2002; PERRIN, 1993) e possibilita uma melhor representação do trabalho máximo realizado pela musculatura avaliada. O dinamômetro isocinético aplica uma resistência de acomodação durante toda a amplitude de movimento. O aumento da força muscular aplicada pelo indivíduo avaliado produz um aumento da resistência, mantendo uma velocidade constante e predeterminada (BROWN, 2001).

### 3.8 ÉTICA EM PESQUISA

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR (Registro: 2266.160/2010-06, Anexo 1). Em todos os casos, pacientes e indivíduos controles assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), de acordo com a Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Cada paciente e indivíduo controle foram cientificados de que receberiam uma cópia de todos os exames efetuados junto com nova consulta ao final da pesquisa.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos pelo pesquisador e registrados no instrumento de coleta de dados. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*), conferidos e exportados para posterior análise estatística (*Statistica - Statsoft®*).

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de *Student* e Anova enquanto que para variáveis de distribuição assimétrica, o teste não-paramétrico, teste de Mann-Whitney e Anova de Kruskal-Wallis.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 85%. O erro do tipo II pode ter ocorrido para as associações estimadas como não significativas em virtude do tamanho da amostra nos estudos de grupos com número reduzido.

### 3.10 FOMENTOS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Esta dissertação é resultado de parcerias entre a Unidade de Endocrinologia Pediátrica – HC – UFPR e:

- a) Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR;
- b) Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas – UFPR e;
- c) Centro de Estudos em Terapias Inovadoras – CETI, que realizaram os exames da pesquisa.

Apresentou ainda a colaboração do Departamento Médico do Clube Atlético Paranaense por meio da utilização de equipamento padrão ouro do Laboratório de Fisiologia, o qual possibilitou realizar os testes de força muscular dinâmica.

A pesquisa obteve fomento da agência governamental de fomento à pesquisa científica - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), com concessão de bolsa de mestrado à pesquisadora.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA

De acordo com o valor do pico de GH no ITT e o valor de IGF-1, os pacientes com DGH foram agrupados em dois grupos:

- a) Deficiência de Hormônio de Crescimento na Fase de Transição (DGHT, n=9) e;
- b) Suficiência de Hormônio de Crescimento na Fase Transição (SGHT, n=9).

No grupo DGHT, quatro pacientes apresentaram deficiência isolada de GH e cinco pacientes apresentaram deficiências múltiplas, sendo: dois com DGH, hipogonadismo, hipotireoidismo e hipoadrenalismo; dois com DGH e hipotireoidismo e um, com DGH, hipogonadismo e hipotireoidismo. No grupo SGHT nenhum indivíduo apresentou deficiência hipofisária.

Os valores individuais de idade cronológica (IC), estatura no início de tratamento, pico de GH antes do tratamento, tempo de uso de GH, estatura alvo, IC atual, estatura atual, pico de GH e valor de IGF-1 estão apresentados nas Tabela 1 (DGHT) e Tabela 2 (SGHT). Os valores individuais de IC, estatura, peso e IGF-1 do grupo controle estão apresentados na Tabela 3.

A média de IC (anos decimais) no início do tratamento dos pacientes do grupo DGHT foi de  $11,88 \pm 3,04$  anos e dos do grupo SGHT foi de  $11,88 \pm 3,91$  ( $p = 0,63$ ). A IC atual no grupo DGHT foi de  $26,11 \pm 3,79$ , no grupo SGHT de  $21,55 \pm 1,94$  e no GC de  $24,78 \pm 2,96$  anos, sendo significativamente inferior no grupo SGHT ( $p < 0,01$ ).

A mediana de estatura em Z-escore no início do tratamento no grupo DGHT foi de -3,89 (-5,27 a 1,28), semelhante a do grupo SGHT (-1,97, variando de -4,86 a 0,71) ( $p = 1,00$ ).

TABELA 1 - VALORES INDIVIDUAIS DE IC (ANOS DECIMAIS), ESTATURA (Z-SCORE), PICO DE GH (NG/ML) NO INÍCIO DE TRATAMENTO, TEMPO DE USO DE GH (ANOS DECIMAIS), ESTATURA ALVO (Z-SCORE), ESTATURA ATUAL (Z-SCORE), PICO DE GH E IGF-1 (Z-SCORE) DO GRUPO DGHT

DADOS INÍCIO TRATAMENTO				TEMPO GH	ESTATURA ALVO	DADOS ATUAIS			
Nº	IC <sup>a</sup>	EST <sup>b</sup>	GH <sup>c</sup>			IC <sup>a</sup>	EST <sup>b</sup>	GH <sup>c</sup>	IGF-1
1	15,90	-2,21	0,60	3,70	-0,90	24,90	-0,95	2,20	-1,42
2	16,50	-5,27	0,50	5,60	-1,92	30,60	-1,48	0,00	-5,83
3	8,40	-5,16	1,30	6,40	-1,60	28,00	-0,95	0,80	-6,00
4	7,70	-3,89	2,70	9,40	-1,16	28,60	-0,68	2,30	-2,54
5	12,60	-3,95	0,10	4,00	-1,69	25,10	-1,62	0,20	-2,44
6	11,90	-5,24	1,40	5,60	-0,34	29,00	-1,26	2,90	-6,00
7	11,60	1,28	1,70	8,80	-0,60	24,40	-0,24	2,00	-1,03
8	13,90	-0,23	3,00	4,40	-0,97	29,10	0,13	0,10	-2,81
9	9,20	-2,34	0,70	7,50	-0,59	18,40	-2,13	0,70	-1,76

NOTA: <sup>a</sup>IC= idade cronológica <sup>b</sup>EST= estatura em Z-escore <sup>c</sup>Pico de GH= valor máximo obtido em pelo menos 2 testes de estímulo

FONTE: O autor (2012)

TABELA 2 - VALORES INDIVIDUAIS DE IC (ANOS DECIMAIS), ESTATURA (Z-SCORE), PICO DE GH (NG/ML) NO INÍCIO DE TRATAMENTO, TEMPO DE USO DE GH (ANOS DECIMAIS), ESTATURA ALVO (Z-SCORE), ESTATURA ATUAL (Z-SCORE), PICO DE GH E IGF-1 (Z-SCORE) DO GRUPO SGHT

DADOS INÍCIO TRATAMENTO				TEMPO GH	ESTATURA ALVO	DADOS ATUAIS			
Nº	IC <sup>a</sup>	EST <sup>b</sup>	GH <sup>c</sup>			IC <sup>a</sup>	EST <sup>b</sup>	GH <sup>c</sup>	IGF-1
10	14,00	-1,97	0,40	3,20	-1,00	22,40	-0,38	9,20	2,58
11	14,90	-4,03	3,20	4,50	-1,69	25,60	-0,25	9,80	-0,56
12	11,00	0,71	1,60	3,70	-0,71	23,00	-0,51	10,40	0,43
13	13,40	-4,86	4,30	3,60	-2,30	22,20	-2,70	19,20	-0,27
14	10,00	-1,86	2,60	4,70	-1,24	20,00	-1,03	37,60	1,19
15	10,70	-2,30	2,80	4,40	-1,24	19,80	-1,07	20,40	-0,08
16	12,30	-2,26	2,00	4,30	-0,40	20,00	-0,76	25,70	0,04
17	12,10	-1,96	4,10	3,70	-0,87	20,20	-1,12	28,30	0,10
18	11,80	-1,77	2,60	3,60	-0,89	23,20	-0,27	61,00	1,00

NOTA: <sup>a</sup>IC= idade cronológica <sup>b</sup>EST= estatura em Z-escore <sup>c</sup>Pico de GH= valor máximo obtido em pelo menos 2 testes de estímulo

FONTE: O autor (2012)

TABELA 3 – VALORES INDIVIDUAIS DE IC (ANOS DECIMAIS), ESTATURA (Z-ESCORE), PESO (KG) E IGF-1 (Z-ESCORE) DO GRUPO CONTROLE

Nº	IC <sup>a</sup>	ESTATURA	PESO	IGF-1
1	26,70	-1,19	60,00	0,14
2	27,70	-1,01	78,90	0,68
3	22,30	-2,10	53,50	-0,88
4	26,70	-1,70	57,50	-1,12
5	25,00	-1,22	61,40	0,31
6	25,50	-1,60	63,20	-1,19
7	29,60	-0,54	67,00	0,54
8	22,00	-0,83	71,00	1,12
9	21,30	-0,89	84,50	-0,31
10	29,40	-0,89	62,40	1,86
11	20,60	-0,63	69,00	0,64
12	28,00	-1,62	63,50	-1,94
13	28,70	-1,04	71,20	0,35
14	23,40	-1,33	80,30	1,11
15	24,60	-0,02	77,00	0,63
16	20,70	-1,21	62,50	1,71
17	27,50	-1,19	71,50	1,14
18	24,80	-0,31	65,50	0,37

NOTA: <sup>a</sup>IC= idade cronológica

FONTE: O autor (2012)

O Z-escore da estatura atual no grupo DGHT variou de -2,13 a 0,13, com mediana de -0,95 e no grupo SGHT variou de -2,7 a -0,25, com mediana de -0,76. Não se observou diferença entre o Z-escore de estatura atual entre os grupos DGHT e SGHT e destes com o Z-escore do GC (-1,11, variando de -2,10 a -0,02) ( $p = 0,47$ ). No Gráfico 1 estão ilustradas as estaturas atuais dos três grupos.

A mediana da estatura alvo no grupo DGHT foi de -0,97 (-1,92 a -0,34) e a mediana do grupo SGHT foi de -1 (-2,30 a -0,40). Não se observou diferença entre a estatura alvo nos grupos DGHT e SGHT ( $p = 0,79$ ) e entre a estatura atual em

relação à estatura alvo tanto no grupo DGHT ( $p = 0,51$ ) como no grupo SGHT ( $p = 0,37$ ).

No Gráfico 2 estão representados os Z-escores de estatura no início do tratamento, atual e alvo dos grupos DGHT e SGHT.

A mediana do pico de GH (ng/mL) no início tratamento no grupo DGHT (1,3, variando de 0,1 a 3,0) foi significativamente inferior à do grupo SGHT (2,6, variando de 0,4 a 4,3) ( $p = 0,04$ ).

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre o tempo (anos decimais) de reposição de GH dos pacientes do grupo DGHT ( $6,15 \pm 2,05$ ) e SGHT ( $3,97 \pm 0,51$ ;  $p < 0,001$ ).

Os valores de IGF-1, em mediana, foram de -2,54 (-6,0 e -1,03) no grupo DGHT, significativamente inferior à observada nos grupos SGHT (0,10, variando de -0,56 a 2,58) e GC (0,45, variando de -1,94 e 1,86 ( $p < 0,001$ ), cujos valores foram semelhantes ( $p = 0,79$ ).

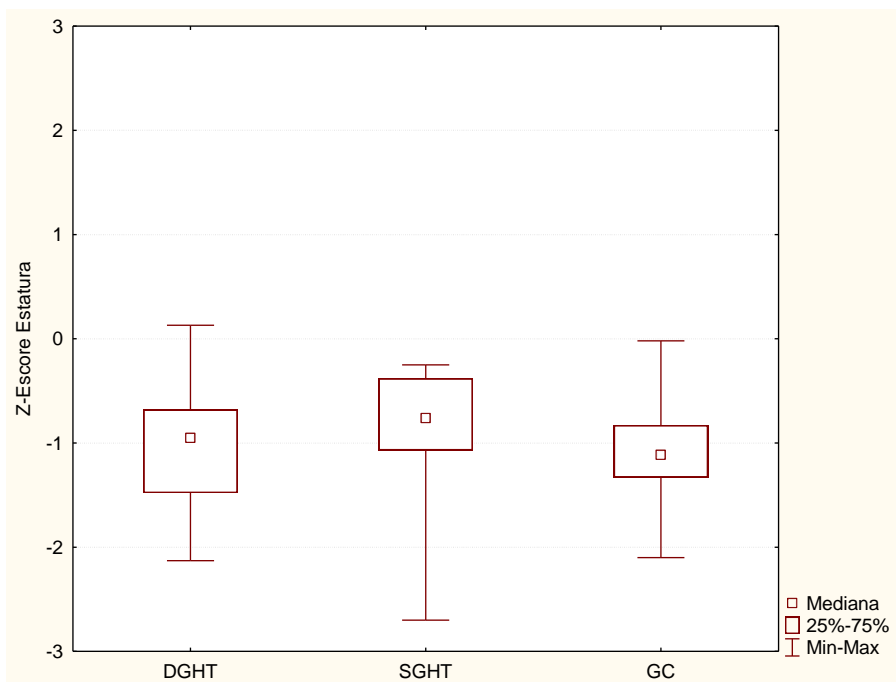


GRÁFICO 1 - VALORES EM Z-ESCORE DE ESTATURA ATUAL DOS GRUPOS DGHT, SGHT E GC

NOTA: DGHT: deficiência de GH na fase de transição / SGHT: suficiência de GH na fase de transição GC: Grupo Controle

FONTE: O autor (2012)



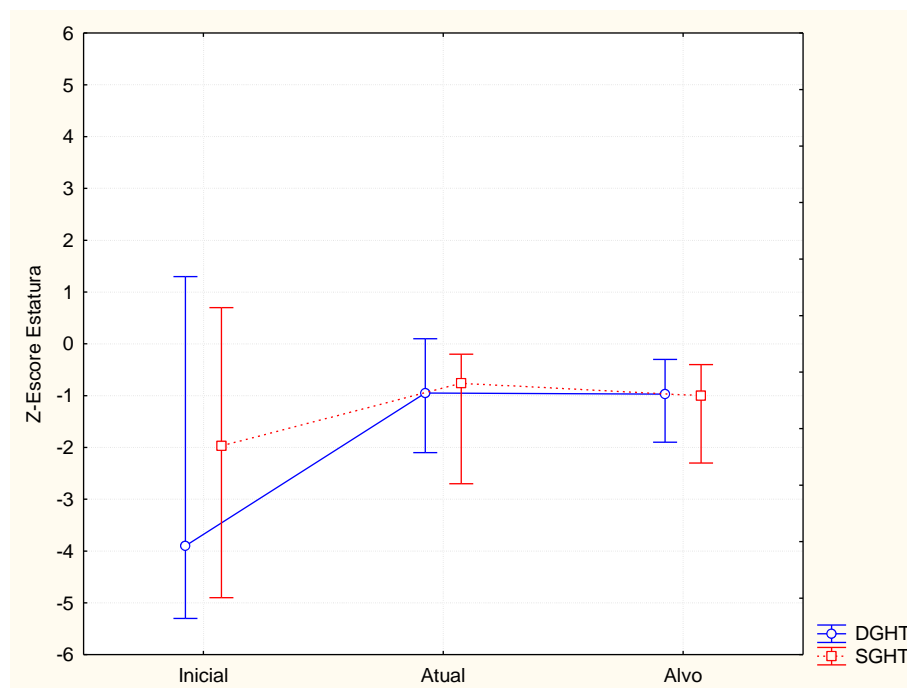


GRÁFICO 2 - VALORES EM Z-ESCORE DE ESTATURA NO INÍCIO DO TRATAMENTO, ESTATURA FINAL E ESTATURA ALVO DOS GRUPOS DGHT E SGHT

NOTA: DGHT: deficiência de GH na fase de transição; SGHT: suficiência de GH na fase de transição

FONTE: O autor (2012)

O Gráfico 3 e Gráfico 4 ilustram os valores alcançados, em centímetros, da estatura final em relação à estatura alvo correspondente de cada indivíduo dos grupos DGHT e SGHT. Sete pacientes do DGHT alcançaram estatura final, seis deles acima da estatura alvo (variando de 6,00 a 18,60 cm), enquanto que no SGHT oito atingiram estatura final, todos acima da estatura alvo (variando de 1,50 a 16,40 cm).

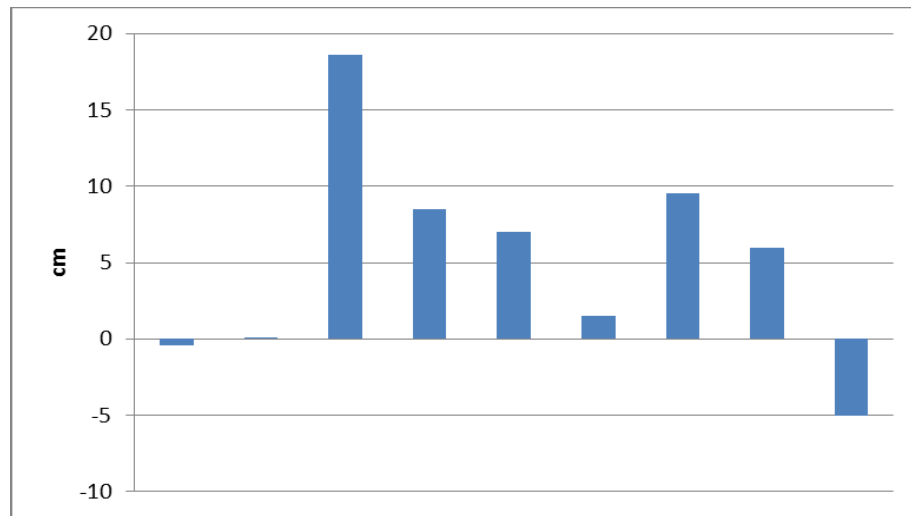


GRÁFICO 3 - ESTATURA ATINGIDA EM RELAÇÃO À ESTATURA ALVO DO GRUPO DGHT

NOTA: DGHT: deficiência de GH na fase de transição

FONTE: O autor (2012)

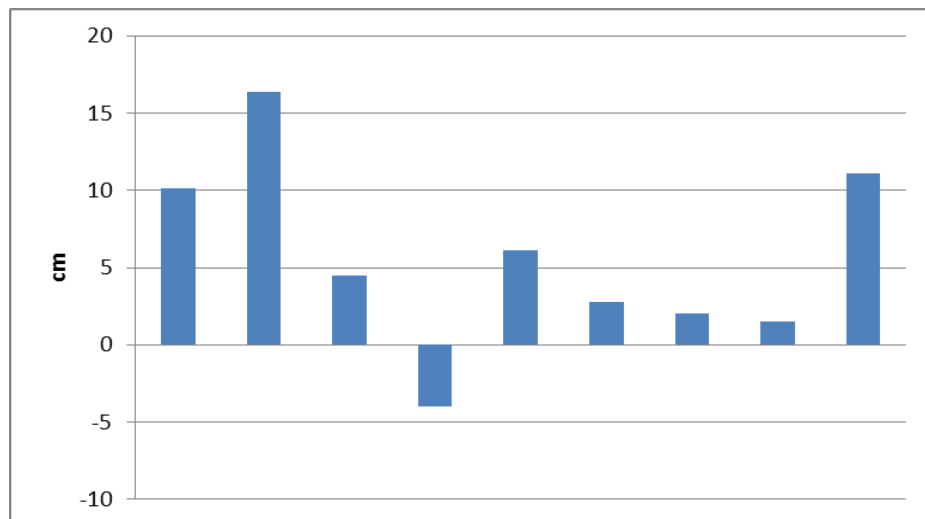


GRÁFICO 4 - ESTATURA ATINGIDA EM RELAÇÃO À ESTATURA ALVO DO GRUPO SGHT

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição

FONTE: O autor (2012)

No Gráfico 5 estão representadas as médias da estatura atual dos pacientes dos grupos DGHT, SGHT e GC. Nos Apêndices 3 e 4 estão ilustradas as estaturas início do tratamento, atual e alvo em centímetros.

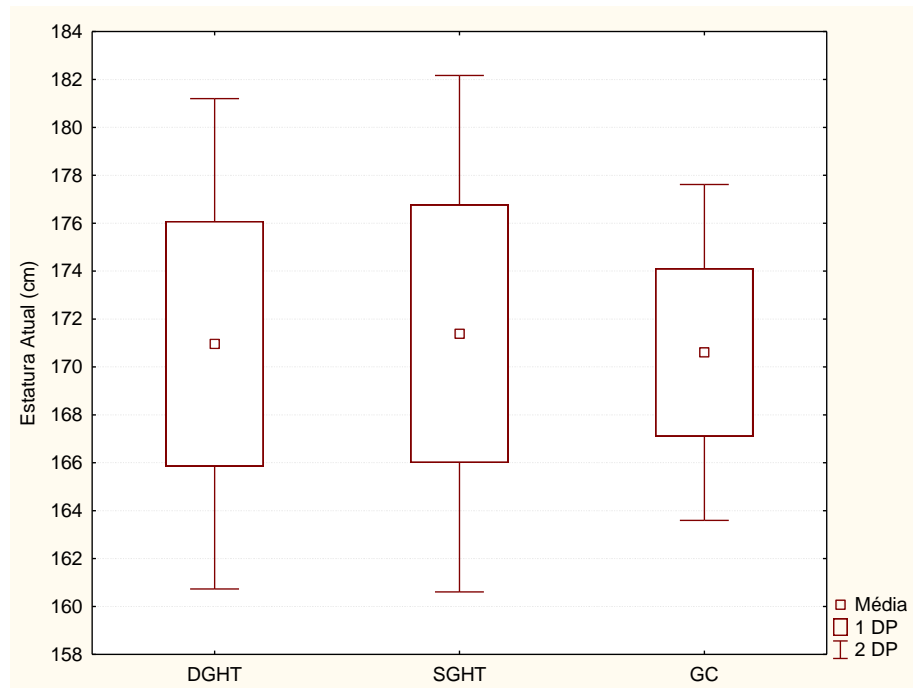


GRÁFICO 5 - ESTATURA ATUAL NOS GRUPOS DGHT, SGHT E GC

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição; DGHT: deficiência de GH na fase de transição; CG: grupo controle

FONTE: O autor (2012)

#### 4.2 ITT NA FASE DE TRANSIÇÃO

Na Tabela 4 estão apresentados os valores individuais do pico de GH no ITT dos grupos DGHT e SGHT. Enquanto todos os pacientes do grupo DGHT apresentaram valores inferiores a 3,0 ng/L, no grupo SGHT dois pacientes apresentaram pico de GH entre 9 e 10 ng/L e sete, pico superior a 10 ng/L. Os valores observados nos grupos DGHT (0,79 ng/L, variando de 0,00 a 2,90) e SGHT (20,40 ng/L, variando de 9,20 a 61,00) foram significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ).

TABELA 4 - PICO DE GH ATUAL

PICO DE GH (ng/L)		
No	DGHT <sup>a</sup>	SGHT <sup>b</sup>
1	2,20	9,20
2	0,00	9,80
3	0,79	10,40
4	2,30	19,20
5	0,20	37,60
6	2,90	20,40
7	2,00	25,70
8	0,10	28,30
9	0,70	61,00
Mediana (min-max)	0,79 (0,00 – 2,90)	20,40 (9,20 – 61,00)

NOTA: <sup>a</sup>DGHT: deficiência de GH na FT; <sup>b</sup>SGHT: suficiência de GH na FT

Teste de Mann-Whitney:  $p < 0,001$

FONTE: O autor (2012)

#### 4.3 IGF-1 NA FASE DE TRANSIÇÃO

A mediana do Z-escore de IGF-1 do grupo DGHT foi de -2,54 (-6,0 e -1,03) significativamente inferior aos valores dos grupos SGHT (0,10, variando de -0,56 a 2,58) e GC (0,45, variando de -1,94 a 1,86) ( $p < 0,001$ ). Não se encontrou diferença entre os valores observados nos grupos SGHT e GC ( $p = 0,79$ ). O Gráfico 6 ilustra os valores de IGF-1 nos grupos DGHT, SGHT e GC.

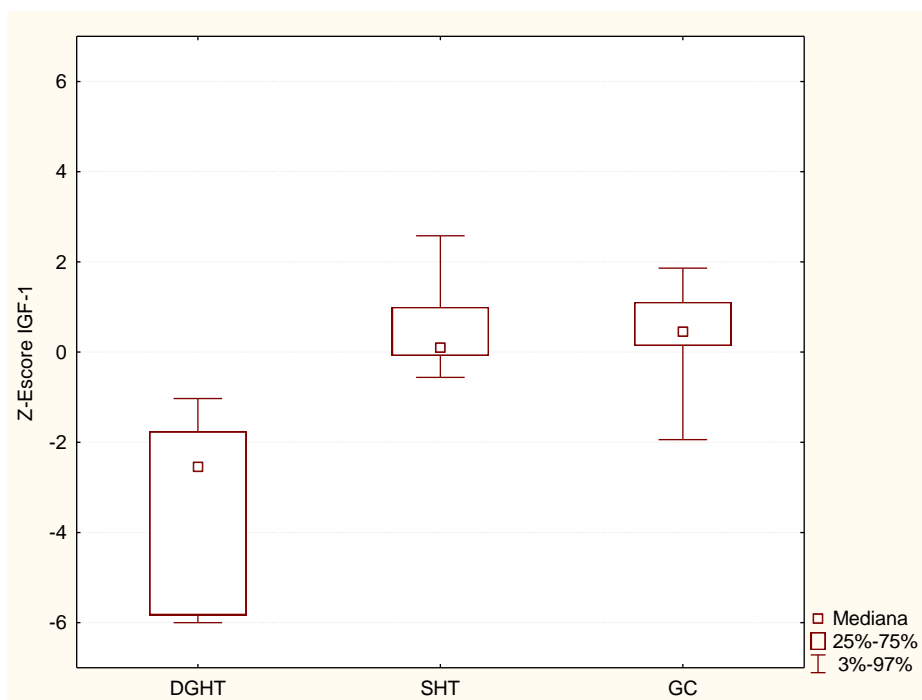


GRÁFICO 6 - VALORES DO Z-ESCORE DE IGF-1 NOS GRUPOS DGHT, SGHT E GC

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição; DGHT: deficiência de GH na fase de transição; GC: grupo controle.

Anova de Kruskal-Wallis: DGHT *versus* SGHT e GC:  $p < 0,001$ ; Teste de Mann-Whitney: SGHT *versus* GC:  $p = 0,79$

FONTE: O autor (2012)

#### 4.4 PERFIL LIPÍDICO

Os valores de colesterol (C), LDL-C, HDL-C e triglicerídeos (TG) nos três grupos estão apresentados na Tabela 5. Encontraram-se alterações como: colesterol aumentado (um no DGHT, um no SGHT e três no GC), LDL-C aumentado (dois no DGHT, um no SGHT e três no GC), HDL-C baixo (dois no DGHT, três no SGHT e seis no GC) e TG aumentado (um no DGHT e um no GC). Entretanto, não se observou diferença entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

TABELA 5 - VALORES (MÉDIA ± DP) DE CT (MG/DL), LDL-C (MG/DL), HDL-C (MG/DL) E TG (MG/DL)

MEDIDAS	DGHT <sup>a</sup> (n = 09)	SGHT <sup>b</sup> (n = 09)	GC <sup>c</sup> (n = 18)	p
CT <sup>d</sup>	174,11 ± 26,15	169,00 ± 35,21	167,38 ± 32,34	0,73*
LDL-C <sup>e</sup>	113,82 ± 27,09	106,62 ± 30,14	109,05 ± 28,75	0,81*
HDL-C <sup>f</sup>	39,55 ± 11,68	44,89 ± 8,69	42,94 ± 8,21	0,80*
TG <sup>g</sup>	78,00 (51,00 – 254,00)	90,00 (44,00 – 135,00)	70,50 (55,00 – 166,00)	0,42**

NOTA: <sup>a</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>b</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>c</sup>GC: grupo controle. <sup>d</sup>CT: colesterol total; <sup>e</sup>LDL-C: lipoproteínas de baixa densidade; <sup>f</sup>HDL-C: lipoproteínas de alta densidade; <sup>g</sup>TG: triglicerídeos

\*Anova: p > 0,05    \*\*Anova de Kruskal-Wallis: p = 0,42

FONTE: O autor (2012)

#### 4.5 PTH E 25 (OH)-VITAMINA D

Não se observou diferença significativa entre os valores de PTH, 25 (OH)-Vitamina D, calcemia e fosfatemia entre os três grupos (Tabela 6).

TABELA 6 - VALORES DE PTH (PG/ML), 25(OH) (OH)-VIT D (NG/ML), CÁLCIO (MG/DL) E FÓSFORO (MG/DL)

MEDIDAS	DGHT <sup>a</sup> (n = 09)	SGHT <sup>b</sup> (n = 09)	GC <sup>c</sup> (n = 18)	p
PTH <sup>d</sup>	28,60 (18,30 – 39,80)	28,97 (14,20 – 55,40)	33,10 (11,40 – 75,70)	0,49*
25-OH- Vit D <sup>e</sup>	17,60 (8,78 – 39,10)	16,40 (7,15 – 29,90)	14,70 (9,00 – 28,20)	0,34*
Cálcio	9,73 ± 0,84	9,49 ± 0,39	9,08 ± 0,79	0,07**
Fósforo	3,74 ± 0,47	3,63 ± 0,42	3,44 ± 0,52	0,23**

NOTA: <sup>a</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>b</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>c</sup>GC: grupo controle; <sup>d</sup>PTH: paratormônio; <sup>e</sup>25(OH) vitamina D: 25 hidroxivitamina D1.

\*Anova de Kruskal-Wallis: p > 0,05    \*\*Anova: p > 0,05 (valor de p = 0,07 clinicamente irrelevante)

FONTE: O autor (2012)

#### 4.6 ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC)

Os valores de IMC observados nos três grupos estão apresentados na Tabela 7. Não se observou diferença significativa entre os grupos.

TABELA 7 - VALORES (MÉDIA  $\pm$  DP) DE ESTATURA, PESO E IMC

MEDIDAS	DGHT <sup>a</sup> (n = 09)	SGHT <sup>b</sup> (n = 09)	GC <sup>c</sup> (n = 18)	p
Estatura (cm)	170,97 $\pm$ 5,12	171,39 $\pm$ 5,39	170,05 $\pm$ 4,19	0,75
Peso (kg)	61,83 $\pm$ 6,59	67,92 $\pm$ 13,93	67,77 $\pm$ 8,38	0,28
IMC <sup>d</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )	21,17 $\pm$ 2,24	23,00 $\pm$ 4,07	23,25 $\pm$ 2,57	0,22

NOTA: <sup>a</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>b</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>c</sup>GC: grupo controle; <sup>d</sup>IMC: índice de massa corporal. Anova: p > 0,05

FONTE: O autor (2012)

#### 4.7 COMPOSIÇÃO CORPÓREA

Os valores de massa gorda total (p = 0,03), andróide (p = 0,02), de tronco (p = 0,03), de membros superiores (p = 0,02) e de membros inferiores (p = 0,04) dos grupos DGHT e SGHT foram significativamente superiores aos do GC (Tabela 8, Gráfico 7).

TABELA 8 - VALORES (MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO) DE MASSA GORDA (MG)

MASSA GORDA (g)	DGHT <sup>a</sup> (n = 09)	SGHT <sup>b</sup> (n = 09)	GC <sup>c</sup> (n = 18)	p <sup>1</sup>
MG <sup>d</sup> Total	15,15(10,03 – 25,52)	13,29(3,71 – 36,66)	8,95(3,43 – 25,64)	0,03*
MG <sup>d</sup> Andróide	1,50(1,02 – 2,64)	1,19(0,30 – 3,34)	0,74(0,22 – 2,57)	0,02*
MG <sup>d</sup> Tronco	8,19(5,35 – 14,68)	7,37(1,88 – 20,68)	4,31(1,70 – 13,93)	0,03*
MG <sup>d</sup> MMSS <sup>e</sup>	1,37(1,06 – 2,45)	1,16(0,24 – 2,66)	0,66(0,28 – 2,47)	0,02**
MG <sup>d</sup> MMII <sup>f</sup>	4,48(3,15 – 8,89)	4,77(1,29 – 13,30)	2,95(1,02 – 8,47)	0,04***

NOTA: <sup>a</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>b</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>c</sup>GC: grupo controle; <sup>d</sup>MG: massa gorda; <sup>e</sup>MMSS: membros superiores; <sup>f</sup>MMII: membros inferiores. <sup>1</sup>Anova de Kruskal-Wallis \*\*Teste de Mann-Whitney: \*DGHT *versus* GC: p = 0,01; \*\*DGHT *versus* GC: p < 0,001, \*\*\*DGHT *versus* GC: p = 0,04

FONTE: O autor (2012)

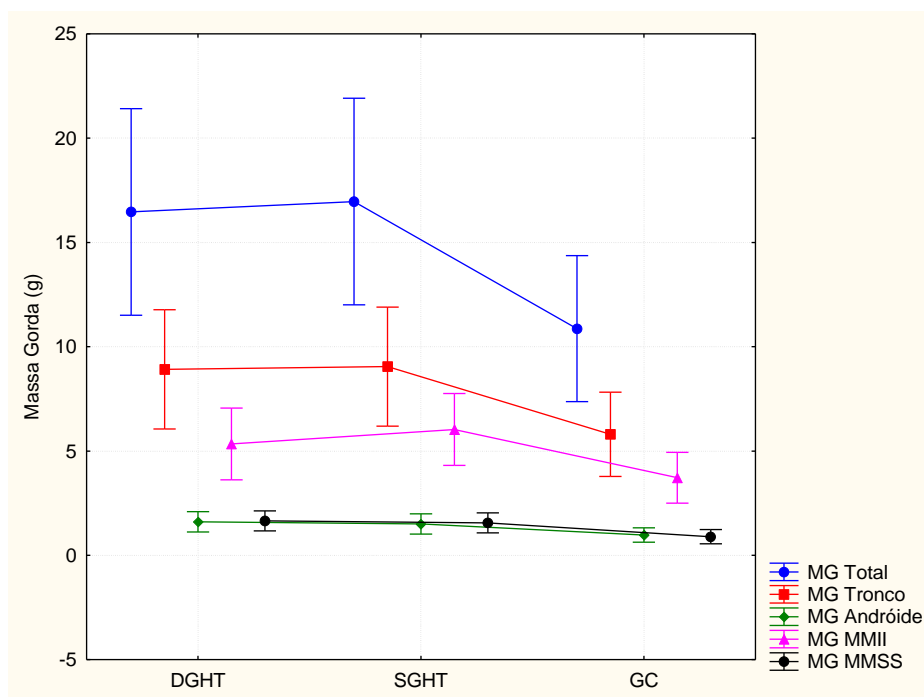


GRÁFICO 7 - VALORES EM MÉDIA DE MASSA GORDA

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição; DGHT: deficiência de GH na fase de transição; GC: grupo controle.

FONTE: O autor (2012)

Os valores de massa magra total ( $p < 0,001$ ), de tronco ( $p < 0,001$ ), de MMSS ( $p = 0,001$ ) e de MMII ( $p = 0,001$ ) dos grupos DGHT e SGHT foram significativamente inferiores dos valores correspondentes do grupo GC (Tabela 9, Gráfico 8).

TABELA 9 - VALORES (MÉDIA  $\pm$  DP) DE MASSA MAGRA (MM)

MASSA MAGRA (g)	DGHT <sup>a</sup> (n = 09)	SGHT <sup>b</sup> (n = 09)	GC <sup>c</sup> (n = 18)	P <sup>1</sup>
MM <sup>d</sup> Total	44,29 $\pm$ 3,58	45,85 $\pm$ 5,60	53,51 $\pm$ 5,04	<0,001*
MM <sup>d</sup> Tronco	20,56 $\pm$ 1,78	21,85 $\pm$ 2,10	24,80 $\pm$ 2,46	<0,001*
MM <sup>d</sup> MMSS <sup>e</sup>	5,54 $\pm$ 0,63	5,81 $\pm$ 0,85	7,00 $\pm$ 1,19	0,001*
MM <sup>d</sup> MMII <sup>f</sup>	14,99 $\pm$ 1,13	16,11 $\pm$ 2,19	17,83 $\pm$ 1,62	0,001*

NOTA: <sup>a</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>b</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>c</sup>GC: grupo controle; <sup>d</sup>MM: massa magra; <sup>e</sup>MMSS: membros superiores; <sup>f</sup>MMII: membros inferiores.

<sup>1</sup>Anova Teste post-hoc de Duncan: \*DGHT e SGHT *versus* GC:  $p < 0,01$



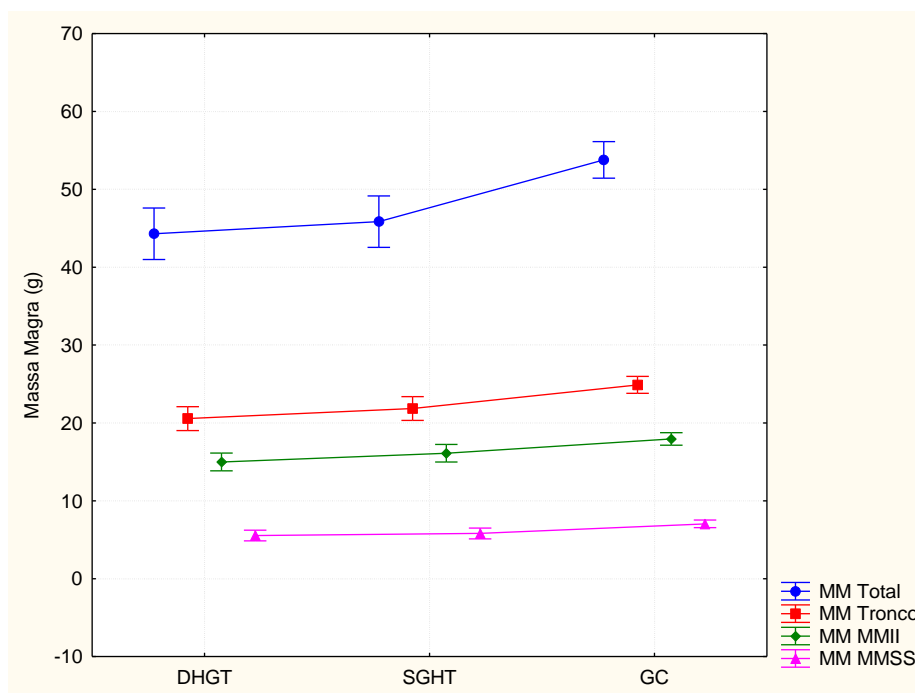


GRÁFICO 8 - VALORES EM MÉDIA DE MASSA MAGRA

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição; DGHT: deficiência de GH na fase de transição; CG: grupo controle.

FONTE: O autor (2012)

#### 4.8 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)

Como apresentado na Tabela 10, o valor médio da DMO em nível de CT ( $p < 0,01$ ) e CL ( $p < 0,01$ ) do grupo DGHT foi significativamente inferior ao valor correspondente do GC. Em relação às variáveis FT e CF não se encontrou diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). As médias de DMO (CT, CL, FT e CF) observadas nos três grupos estão representadas no Gráfico 9. Como se pode observar, os valores de CT e CL no grupo SGHT situaram-se numa posição intermediária entre os valores dos grupos DGHT e GC.

TABELA 10 - VALORES (MÉDIA  $\pm$  DP) DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE CORPO TOTAL (CT), COLUNA LOMBAR (CL), FÊMUR TOTAL (FT) E COLO DE FÊMUR (CF)

DMO (g/cm <sup>2</sup> )	DGHT <sup>a</sup> (n = 09)	SGHT <sup>b</sup> (n = 09)	GC <sup>c</sup> (n = 18)	p <sup>1</sup>
CT <sup>d</sup>	1,09 $\pm$ 0,08	1,18 $\pm$ 0,10	1,21 $\pm$ 0,08	<0,01*
CL <sup>e</sup>	1,05 $\pm$ 0,11	1,15 $\pm$ 0,15	1,24 $\pm$ 0,13	<0,01**
FT <sup>f</sup>	1,00 $\pm$ 0,18	1,11 $\pm$ 0,20	1,14 $\pm$ 0,14	0,11
CF <sup>g</sup>	1,01 $\pm$ 0,21	1,14 $\pm$ 0,23	1,15 $\pm$ 0,16	0,23

NOTA: <sup>a</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>b</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>c</sup>GC: grupo controle; <sup>d</sup>CT: corpo total; <sup>e</sup>CL: coluna lombar; <sup>f</sup>FT: fêmur total. <sup>g</sup>CF: colo de fêmur.

<sup>1</sup>Anova Teste post-hoc de Duncan: \*DGHT *versus* SGHT e GC, \*\* DGHT *versus* GC: p < 0,01

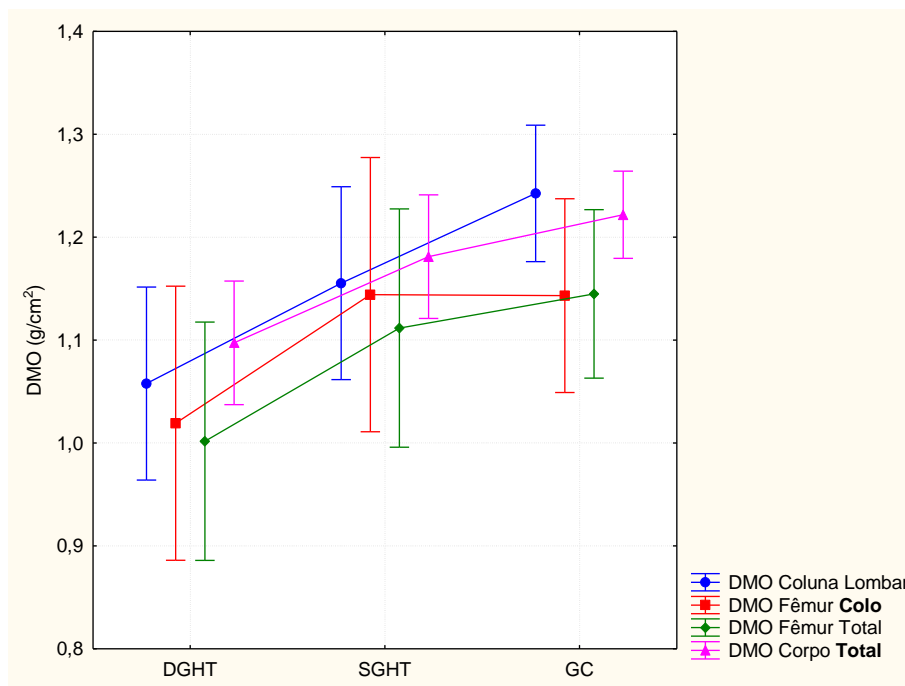


GRÁFICO 9 - VALORES EM MÉDIA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição; DGHT: deficiência de GH na fase de transição; CG: grupo controle.

FONTE: O autor (2012)

#### 4.9 FORÇA MUSCULAR

Os valores do PTE-DO nos grupos DGHT e SGHT foram inferiores aos do GC ( $p = 0,001$ ); assim como os valores do PTE-ND ( $p < 0,001$ ). Igualmente, os valores do PTF-DO e PTF-ND no grupo DGHT foram inferiores aos dos demais grupos ( $p < 0,001$ ) (Tabela 11).

No Gráfico 10 estão representadas as médias do PTE (DO e ND) e PTF (DO e ND) dos três grupos.

O PTEPC-DO no grupo DGHT foi significativamente inferior ao do GC ( $p = 0,04$ ). O PTEPC-ND nos grupos DGHT e SGHT foram inferiores ao do GC ( $p = 0,01$ ). Não se encontrou diferença entre os valores de PTFPC-DO e PTFPC-ND entre os três grupos (Tabela 12).

TABELA 11 - VALORES DE PTE E PTF DOS TRÊS GRUPOS

PTE/PTF (Nm)	DO <sup>a</sup> /ND <sup>b</sup>	DGHT <sup>c</sup> (n = 09)	SGHT <sup>d</sup> (n = 09)	GC <sup>e</sup> (n = 18)	p <sup>1</sup>
PTE <sup>f</sup>	DO	161,57 ± 31,79	174,15 ± 34,43	202,00 ± 25,51	< 0,001*
	ND	160,28 ± 36,75	162,13 ± 30,38	197,08 ± 25,01	< 0,001*
PTF <sup>g</sup>	DO	79,86 ± 14,93	94,37 ± 13,40	98,30 ± 13,19	< 0,001**
	ND	73,52 ± 21,57	86,70 ± 13,80	96,03 ± 14,67	< 0,001**

NOTA: <sup>a</sup>DO: membro inferior dominante; <sup>b</sup>ND: membro inferior não dominante; <sup>c</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>d</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>e</sup>GC: grupo controle; <sup>f</sup>PTE: pico de torque extensor; <sup>g</sup>PTF: pico de torque flexor.

<sup>1</sup>Anova Teste pos-hoc de Duncan: \*DGHT e SHGT versus GC:  $p < 0,001$ ; \*\*DGHT versus GC:  $p < 0,001$

FONTE: O autor (2012)

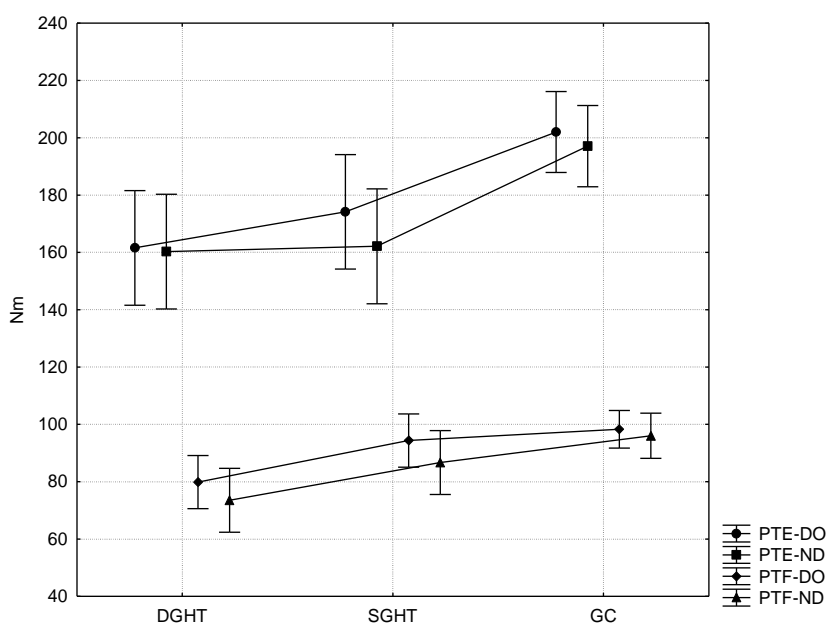


GRÁFICO 10 - VALORES EM MÉDIA DE PICO DE TORQUE EXTENSOR E FLEXOR

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição; DGHT: deficiência de GH na fase de transição; CG: grupo controle; PTE: Pico de torque extensor; PTF: Pico de torque flexor; DO: membro inferior dominante; ND: membro inferior não dominante.

FONTE: O autor (2012)

TABELA 12 - VALORES DE PTEPC E PTFPC DOS TRÊS GRUPOS

PTE/PTF – PC (%)	DO <sup>a</sup> /ND <sup>b</sup>	DGHT <sup>c</sup> (n = 09)	SGHT <sup>d</sup> (n = 09)	GC <sup>e</sup> (n = 18)	p <sup>1</sup>
PTE <sup>f</sup>	DO	257,55 ± 56,31	269,15 ± 52,87	301,93 ± 34,35	0,04*
	ND	254,75 ± 62,77	248,67 ± 36,88	294,58 ± 32,89	0,01**
PTF <sup>g</sup>	DO	128,68 ± 33,25	147,43 ± 29,92	146,92 ± 17,57	0,18*
	ND	118,70 ± 41,79	136,06 ± 30,62	143,71 ± 21,56	0,13**

NOTA: <sup>a</sup>DO: membro inferior dominante; <sup>b</sup>ND: membro inferior não dominante; <sup>c</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>d</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; <sup>e</sup>GC: grupo controle; <sup>f</sup>PTEPC: pico de torque extensor em relação ao peso corporal; <sup>g</sup>PTFPC: pico de torque flexor em relação ao peso corporal.

<sup>1</sup>Anova Teste post-hoc de Duncan: \*DGHT versus GC: p = 0,03; \*\*DGHT e SGHT versus GC: p = 0,02

FONTE: O autor (2012)

No Gráfico 11 estão representadas as médias dos valores do PTEPC e PTFCP dos três grupos. Não se observou diferença significativa entre os grupos para a razão agonista/antagonista (A/A) tanto para DO como ND (Tabela 13).

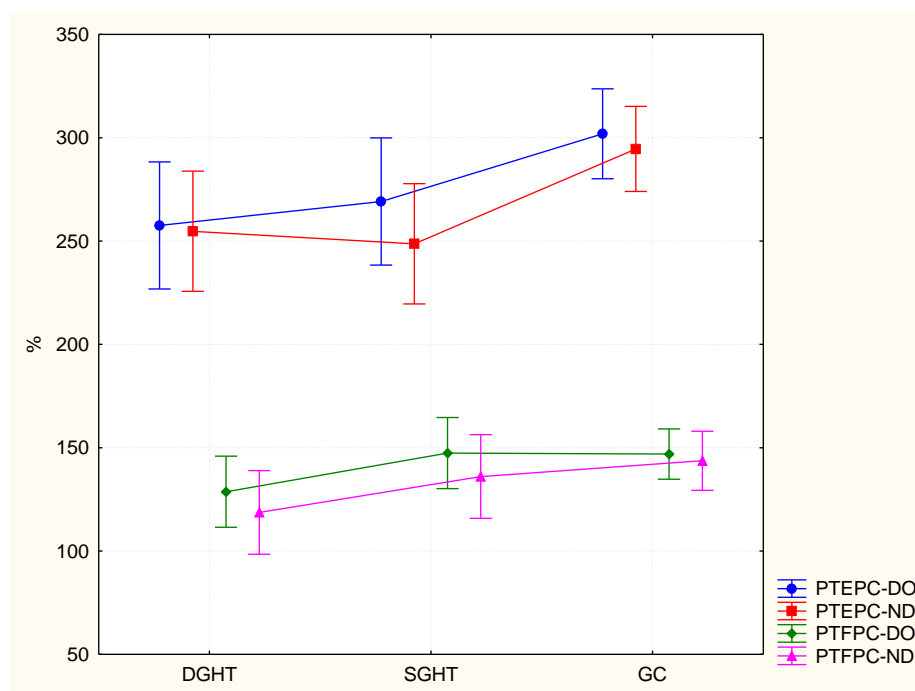


GRÁFICO 11 - VALORES EM MÉDIA DE PICO DE TORQUE EXTENSOR E FLEXOR EM RELAÇÃO AO PESO CORPORAL

NOTA: SGHT: suficiência de GH na fase de transição; DGHT: deficiência de GH na fase de transição; CG: grupo controle; PTEPC: Pico de torque extensor em relação ao peso corporal; PTFCP: Pico de torque flexor em relação ao peso corporal; DO: membro inferior dominante; ND: membro inferior não dominante.

FONTE: O autor (2012)

TABELA 13 – VALORES (MÉDIA  $\pm$  DP) DA RAZÃO AGONISTA / ANTAGONISTA (A/A) DOS GRUPOS

RAZÃO	DO <sup>a</sup> /ND <sup>b</sup>	DGHT <sup>c</sup> (n = 09)	SGHT <sup>d</sup> (n = 09)	GC <sup>e</sup> (n = 18)	p
A/A <sup>f</sup> (%)	DO <sup>a</sup>	50,13 $\pm$ 7,92	55,53 $\pm$ 10,38	49,21 $\pm$ 4,36	0,09
	ND <sup>b</sup>	47,43 $\pm$ 14,65	54,55 $\pm$ 9,61	49,58 $\pm$ 6,47	0,28

NOTA: <sup>a</sup>DO: membro inferior dominante. <sup>b</sup>ND: membro inferior não dominante; <sup>c</sup>DGHT: deficiência de GH na fase de transição; <sup>d</sup>SGHT: suficiência de GH na fase de transição; C: grupo controle. <sup>f</sup>A/A: razão agonista/antagonista.

Anova  
FONTE: O autor (2012)

## 5 DISCUSSÃO

Todos os indivíduos tratados com hormônio de crescimento alcançaram estatura final de acordo com a estatura alvo. Sete dos nove pacientes com DGHT e oito dos SGHT atingiram 100% ou mais da estatura alvo. O aumento médio de estatura final dos pacientes do grupo DGHT foi de 2 DP e o do grupo SGHT 1,10 DP. Os dados deste estudo mostram que em relação ao crescimento linear, o protocolo de tratamento utilizado na UEP foi bem sucedido.

A semelhança entre o Z-escore de estatura do GC com os Z-escores de estatura dos grupos tratados com rhGH, mostra que a seleção dos indivíduos foi adequada, haja vista que nenhum apresentou IGF-1 baixo e nenhuma deficiência hormonal foi detectada. O não recrutamento de indivíduos mais altos ou em atividade esportiva regular ou praticante de exercícios musculares mais intensos, se deveu a que a não observância destes pressupostos aumentaria ainda mais a diferença de composição corpórea e de forças musculares observadas.

É importante ressaltar que entre os pacientes com DGH foram selecionados os que aderiram plenamente ao tratamento com rhGH durante vários anos e que na ocasião deste estudo estivessem em tratamento adequado de outras deficiências hormonais concomitantes. Teoricamente, 60 pacientes poderiam ter sido incluídos; mas como muitos vivem em outros estados, mudaram de endereço e telefone, apenas 25 puderam ser contatados; e desses, seis tiveram que ser excluídos. Destes, três tinham hipogonadismo, o que pressupõe que eles pudessem fazer parte do grupo DGHT, já que a probabilidade de valor de GH menor que 3,0 ng/mL e IGF-1 baixo é maior nos pacientes com deficiência múltipla do que naqueles com deficiência isolada (GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY, 1998; HARTMAN *et al.*, 2002; KNOEPFELMACHER *et al.*, 2004).

No grupo SGHT nenhum indivíduo apresentava qualquer deficiência hormonal na reavaliação efetuada, como salientado por outros autores em relação à secreção de GH nos pacientes com deficiência isolada de GH, quando retestados (TOOGOOD *et al.*, 1994; GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY, 2000 MELMED; KLEINBERG, 2008). É difícil afirmar se o aumento do número da amostra do DGHT (de nove para 12) alteraria alguns dos resultados encontrados. Contudo,

pode-se especular que alguns parâmetros de composição corpórea e de força muscular poderiam ser congruentes com os encontrados em apenas nove.

Interessante observar que os valores de pico de GH (ng/L) antes do início do tratamento no grupo DGHT (Tabela 1) variou de um valor mínimo de 0,1 a um valor máximo de 3,0, enquanto que no grupo SGHT (Tabela 2) o valores mínimo e máximo foram 0,4 e 4,3 respectivamente. Outra diferença entre os dois grupos tratados foi o tempo de tratamento, maior no DGHT, embora a idade de início de tratamento tenha sido semelhante. Esta diferença do tempo de tratamento pode ser explicada pelo fato de que alguns pacientes apresentavam hipogonadismo ou a puberdade se iniciou mais tarde, retardando o fechamento das epífises ósseas. Na reavaliação do eixo GH-IGF-1, os valores de GH foram  $< 3,0$  ng/L em todos os pacientes enquanto que no grupo SGHT as respostas individuais foram robustas, não deixando qualquer dúvida quanto à normalidade da secreção de GH em todos os indivíduos. Ademais, os níveis de IGF-1 estão em paralelo com os valores de GH de ambos os grupos.

Não foi propósito deste estudo avaliar a etiologia da DGH. Todos os pacientes, à época do início do tratamento, foram classificados pelo *staff* da UEP como DGH idiopática (nenhum tinha qualquer doença crônica, todos tinham tempo de acompanhamento de pelo menos um ano antes do início do rhGH, baixa estatura ou Z-escore de estatura pelo menos 2 DP inferior a estatura alvo, velocidade de crescimento inferior ao 25º percentil e pico de GH menor que 5,0 ng/mL em pelo menos dois testes de estímulos e exame de imagem (RX de sela túrcica, RNM e TAC) de hipófise).

A escolha dos indivíduos do grupo GC foi feita com base nas IC dos 25 pacientes inicialmente convocados para o estudo. Entretanto, após a avaliação dos valores de GH e IGF-1, os pacientes tratados com rhGH foram reclassificados em DGHT e SGHT, mostrando IC menor no último. Possivelmente a diferença da IC entre os dois grupos possa ter sido em parte reflexo do maior tempo de acompanhamento do grupo DGHT.

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em relação aos valores de estatura, peso e IMC. Enquanto Spina *et al.* (2002) encontraram sobrepeso (IMC de  $27,28\text{kg/m}^2$ ) em pacientes com DGH em relação a controles normais, neste estudo o grupo DGHT apresentou IMC de  $21,17 \pm 2,24$ ,

sem diferença com o grupo controle ( $23,25 \pm 2,57$ ). Entretanto, é importante ressaltar que neste estudo não foi realizada a avaliação da gordura visceral como na pesquisa de Spina *et al.* (2002).

Estudos em pacientes com DGHA tratados com rhGH têm documentado a importância da ação do GH sobre outros parâmetros como composição corporal, perfil lipídico, entre outros (RUTHERFORD *et al.*, 1991; CUNEO *et al.*, 1993; DE BOER *et al.*, 1994; OGLE *et al.*, 1994; BESHYAH *et al.*, 1995; HOLMES *et al.*, 1995; JOHANSSON *et al.*, 1999). Apesar de que individualmente tenha sido observado alteração de níveis de C, HDL-C, LDL-C, TG, neste estudo não se observou diferença significativa do perfil lipídico entre os grupos.

A deficiência de GH aumenta o tecido adiposo, tanto em nível subcutâneo quanto visceral (RUTHERFORD *et al.*, 1991; DE BOER *et al.*, 1997; VAHL *et al.*, 2000; CUTFIELD *et al.*, 2000). A reposição do GH aumenta a lipólise, principalmente da gordura visceral (MOLITCH *et al.*, 2006;) diminuindo o percentual de tecido adiposo nos portadores de DGH (JORGENSEN *et al.*, 1989). Ao suspender esta reposição, ocorre novamente o aumento do tecido adiposo corporal (RUTHERFORD *et al.*, 1991; JOHANSSON *et al.*, 1999).

Neste estudo observou-se diferença significativa na MG total, MG de tronco, gordura andróide, MG de MMSS e MG de MMII dos grupos DGHT e SGHT em relação ao GC, dados semelhantes aos de outros autores (BINNERTS *et al.*, 1992; DE BOER *et al.*, 1992; BENGTSSON *et al.*, 1993; SNEL *et al.*, 1995; SPINA *et al.*, 2002).

Em relação à MM, este estudo mostrou diferença significativa dos valores de MM total, MM de tronco e MM de MMSS e MMII entre os grupos DGHT e SGHT em relação ao GC. Estes dados estão de acordo com Salomon *et al.*, (1989) ao demonstrarem uma redução média na massa corporal magra de 7 a 8%, correspondente a aproximadamente 4 kg e com Whitehead *et al.* (1992), Bengtsson *et al.* (1993) e Chong *et al.* (1994).

A densidade mineral óssea continua a aumentar após o fechamento das cartilagens de crescimento (DRAKE *et al.*, 2003). O pico da massa óssea ocorre dentro do período de transição e é dependente da ação do GH (FORS *et al.*, 2001; SHALET *et al.*, 2003; CLAYTON *et al.*, 2005). A suspensão da reposição de GH em



adolescentes com DGH leva à diminuição dos marcadores de formação e reabsorção óssea, indicando a redução na atividade de remodelação óssea (FORS *et al.*, 2001; DRAKE *et al.*, 2003).

Os valores de CT e CL no grupo DGHT mostraram baixa DMO, concordante com dados da literatura (KAUFMAN *et al.*, 1992; HYER *et al.*, 1992; BALDUCI *et al.*, 1995), porém os valores de FT e CF não foram diferentes entre o grupo DGHT e o GC. Em um estudo de corte transversal de 30 pacientes adultos jovens, do sexo masculino, com DGH de início na infância, Kaufman *et al.* (1992) encontraram CMO diminuído na coluna lombar em relação a um grupo controle pareado por estatura e idade. Esse achado foi corroborado por De Boer *et al.* (1994) em um estudo transversal, com desenho idêntico, em 70 indivíduos, no qual constataram que a DMO estava significativamente reduzida (Z-escore < -2DP) em nível de coluna lombar em 33% dos pacientes. Embora os valores de CT e CL sejam menores no DGHT em relação ao GC, os Z-escores encontrados não foram da ordem de -2DP. HOLMES *et al.* (1994) também encontraram redução da massa óssea tanto em pacientes com DGHA isolada como nos com deficiência hipofisária múltipla.

A reposição de rhGH melhora a densidade mineral óssea tanto em jovens quanto em adultos com DGH (JOHANNSSON *et al.*, 1999; SHALET *et al.*, 2003). Entretanto, o ganho de massa óssea observado nos pacientes que mantém o tratamento com rhGH durante o período de transição é maior que o observado em pacientes adultos com DGH, tratados com rhGH. Parece existir uma janela de oportunidade na qual a reposição de GH seja essencial. Por conseguinte, pacientes com DGH devem manter a reposição de rhGH, mesmo após terem atingido sua estatura final, para que alcancem maior densidade mineral óssea (DE BOER *et al.*, 1997; ATTANASIO *et al.*, 2002; SHALET *et al.*, 2003; BARONCELLI *et al.*, 2004). Como os pacientes do grupo SGHT apresentam índices de DMO intermediários aos outros dois grupos, o tratamento com rhGH deve ser mantido durante a fase de transição.

Como a média do Z-escore da estatura atual dos pacientes não foi diferente do Z-escore da estatura alvo, e como os valores de PTH, 25 (OH)-vitamina D, fósforo e cálcio não foram diferentes entre os três grupos, poder-se-ia especular que a reposição hormonal adequada (de GH e outros déficits hormonais) durante a fase

de crescimento, complementada com atividade física programada ao longo do tratamento, poderia ter um impacto favorável sobre todos os indicadores de DMO.

Há evidências convincentes de que GH e IGF-1 têm um efeito regulador sobre a morfologia, função e metabolismo musculares (YARASHESKI, 1994). Estudos *in vitro* mostram que o GH aumenta a expressão do IGF-1 e do RNAm do IGF-1 em nível do músculo esquelético (ISGAARD, 1992). A DGHA está associada com redução da massa e da força muscular (CUNEO *et al.*, 1990). A interrupção do tratamento com GH na fase de transição acarreta redução da força muscular isométrica, do tamanho do músculo e da área da fibra muscular (RUTHERFORD *et al.*, 1989). Esses dados mostram a importância do GH na manutenção da massa e força muscular. Além disso, as propriedades contráteis dos músculos, relacionadas às fibras musculares do tipo II, de indivíduos com DGHA, estão comprometidas por uma redução da contração rápida (RUTHERFORD *et al.*, 1995).

Este estudo mostrou diferenças significativas de alguns parâmetros de força muscular nos membros inferiores. Os indivíduos do grupo DGHT apresentaram menor desempenho do que os do grupo controle, dados semelhantes aos reportados por Jorgensen *et al.* (1989), Cuneo *et al.* (1991) e Johannsson *et al.* (1997).

As variáveis PTE e PTF (DO e ND) dos grupos DGHT e SGHT foram significativamente diferentes das do grupo controle. Quando se comparou os grupos DGHT e SGHT, observou-se diminuição de 8% do valor do PTE-DO e 18% do valor do PTF-DO no grupo DGHT em relação ao grupo SGHT, embora essas diferenças não sejam significativas. Pode-se especular que a variabilidade dos valores do grupo SGHT, ora não diferentes do grupo DGHT, ora não diferentes do grupo controle, seja reflexo da secreção de GH menos acentuada desde o início do tratamento e durante a fase de transição. Tomado em conjunto, o GH é crucial para o desenvolvimento da musculatura esquelética durante todas as fases do crescimento linear. De acordo com Grindeland *et al.* (1994) a ação do eixo GH/IGF-1 e a atividade neuromuscular são fatores importantes para o desenvolvimento, integridade e função dos músculos.

O valor de PTEPC-DO foi inferior ao GC enquanto o PTEPC-ND inferior ao do GC e SGHT. O PTEPC-ND nos grupos DGHT e SGHT foram inferiores ao do GC

Os valores de PTFPC-DO e PTFPC-ND foram semelhantes entre os grupos. Quando se analisou o PTEPC-DO e PTFPC-DO, observou-se valores de 5 e de 15% menores no grupo DGHT *versus* SGHT, mas sem diferença estatisticamente significativa.

Os dados deste estudo reforçam os achados de De Boer e Van der Veen (1997) que mostraram que a interrupção do GH após a obtenção da estatura final está associada à diminuição da força muscular. Força isocinética dos músculos flexores e extensores do joelho, em DGHA, é a variável mais frequentemente avaliada na maioria dos estudos, mostrando diferença com controles saudáveis (DEGERBLAD *et al.*, 1990; JOHANNSSON *et al.*, 1997; JANSSEN *et al.*, 1999).

A redução da força máxima isométrica voluntária do quadríceps também tem sido encontrada em DGHA, em comparação com controles saudáveis (RUTHERFORD *et al.*, 1995; JOHANNSSON *et al.*, 1997; JANSSEN *et al.*, 1999). Em 1990, Cuneo *et al.* relataram redução de 35% da força isométrica do quadríceps por peso corporal em DGHA em relação indivíduos saudáveis pareados por idade. Os dados deste estudo são mais consistentes em virtude de que o grupo controle não foi diferente dos outros dois grupos quanto à idade, sexo, estatura e peso.

Contudo, trabalho de Webb *et al.* (2003), no qual os autores utilizando eletromiografia e biópsia do músculo bíceps, revelaram que o recrutamento da unidade motora está alterada nos indivíduos com DGH tanto de início na infância quanto na idade adulta. Para eles, o trofismo neural na DGH pode estar reduzido devido à diminuição da síntese de IGF-1 em nível de fibras musculares tipo I.

Estudo de Gibney *et al.* (1999) evidenciaram que adultos com DGH tratados durante dez anos com rhGH apresentaram melhora sustentada da massa magra e do perfil lipídico, porém com declínio da força muscular. Já, outros estudos de longo prazo, não controlados, mostraram aumento da massa magra (JORGENSEN *et al.*, 1989) melhora da força muscular (JORGENSEN *et al.*, 1989; RUTHERFORD *et al.*, 1994) e do perfil lipídico (GARRY *et al.*, 1996; ATTANASIO *et al.*, 1997). Estudos de curto prazo mostraram aumento volumétrico dos músculos da coxa em adultos com DGH, sem aumento significativo da força muscular (DEGERBLAD *et al.*, 1990; JANSSEN *et al.* 1999).

Koranyi *et al.* (2001) obtiveram melhores resultados das forças musculares

durante a reposição com GH nos pacientes com DGHA de início na infância do que naqueles com DGHA de início na idade adulta. Em três estudos envolvendo apenas indivíduos do sexo masculino, dois (JANSSEN *et al.*, 1999; TER MAATEN *et al.*, 1999) reportaram aumento significativo da massa muscular, enquanto o terceiro (BAUM *et al.*, 1996) não mostrou mudanças significativas.

Os dados deste estudo estão em consonância com os de vários autores no que se refere à CC e à força muscular. O fato do estudo envolver um grupo controle da mesma faixa etária, sexo, peso e estatura, dá robustez aos achados da pesquisa. Não obstante a estatura final dos pacientes do grupo DGHT não diferir da estatura alvo, mostrando que o tratamento de reposição de GH foi bem sucedido, os dados de CC e força muscular mostram que apenas a reposição de rhGH por se não foi suficiente para proporcionar índices normais de CC e força muscular. Possivelmente, a reposição bem precoce do rhGH em crianças portadoras de DGH, poderia melhorar o ganho de massa e força muscular. Esta hipótese é corroborada pelos achados de Adamo *et al.* (1989), os quais em estudos *in vitro*, em ratos, encontraram maior expressão do RNAm de IGF-1 em músculos esqueléticos nas fases iniciais do crescimento. Nesta mesma linha, é importante assinalar o trabalho de Jennischen e Anderson (1991) no qual mostraram aumento importante da expressão do IGF-1 nas células satélites (precursoras de mioblastos) e expressão de RNAm de GH em células musculares em fase de regeneração, no estágio de mioblastos e miotubos.

Estudos adicionais são necessários para avaliar o melhor protocolo de tratamento com rhGH durante toda a fase de crescimento e fase de transição a fim de se obter um estado de higidez quanto a CC e força muscular.

## 6 CONCLUSÃO

1. Os pacientes tratados com rhGH e que na fase de transição têm secreção normal de GH não apresentam índices de composição corpórea e de força muscular iguais às dos indivíduos do grupo controle. Os pacientes tratados com rhGH e que na fase de transição são classificados como deficientes de GH apresentam índices de composição corpórea e de força muscular mais comprometidos do que os com secreção normal de GH.

2. Pacientes portadores de DGH deste estudo, tratados durante a infância e adolescência com rhGH, apesar de alcançarem estatura final igual a estatura alvo, apresentam alterações da composição corpórea e da força muscular na fase de transição.

### 6.1 PERSPECTIVAS

Parece haver uma relação temporal entre a DGH na infância e seus efeitos deletérios sobre o tecido muscular e ósseo.

Além do diagnóstico precoce da DGH e reposição adequada do rhGH, os pacientes deveriam ter avaliações regulares de composição corpórea ao longo do tratamento.

Prática de atividade muscular programada, durante toda a fase de tratamento, poderia mudar o perfil de composição corpórea e força muscular na fase de transição?

## REFERÊNCIAS

- ANDREASSEN, T. T.; MELSEN, F.; OXLUND, H. The influence of growth hormone on cancellous and cortical bone of vertebral body in aged rats. **J Bone Miner Res** 1, v.11, p.1094-1102, 1996.
- AQUINO, C. F.; FREIRE, M. T. F.; NEVES N.M. *et al.* Análise da confiabilidade de um método de mensuração do ângulo do pico de torque ativo dos isquiossurais. **Rev Bras Fisiot**, v.11, n.2, p.169-175, 2007a.
- AQUINO, C. F.; VAZ, D. V.; BRÍCIO, R. S. *et al.* A Utilização da Dinamometria Isocínética nas Ciências do Esporte e Reabilitação. **Rev Bras Ci e Mov**, v.15, n.1, p.93-100, 2007b.
- ASTRAND, P. O. J. B. Wolffe Memorial Lecture. "Why exercise?" **Med Sci Sports Exerc**, v.24, n.2, p.153-162, 1992.
- ATTANASIO, A. F.; HOWELL, S.; BATES, P. C. *et al.* Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: A comparison with adult onset GHD patients. **J clin endocrinol Metab**, v.87, n.7, p.3368-3372, 2002.
- BACHRACH, L. K. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.34, p.521-535, 2005.
- BADILLO, J. J. Bases teóricas y experimentales para la aplicación del entrenamiento de fuerza al entrenamiento deportivo. **INFOCOES**, n.2, p.13-14, 2000b.
- BADILLO, J. J. Concepto y Medida de la Fuerza Explosiva en el Deporte. Posibles Aplicaciones al entrenamiento. **Entrenamiento Deportivo**, Tomo XIV, n.1, p.5-15, 2000a.
- BADILLO, J. J. **Tendencias actuales en la investigación de las capacidades condicionales en ARD**. Curso de doctorado. UCLM, Toledo, 2001.

BAIM, S.; BINKLEY, N.; BILEZIKIAN, J. P. *et al.* Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 position development conference. **J Clin Densitom**, v.11, n.1, p.75-91, 2008.

BALDUCCI, R.; TOSCANO, V.; PASQUINO, A. M. *et al.* Bone turnover and bone mineral density in young adult patients with panhypopituitarism before and after long-term growth hormone therapy. **Eur J Endocrinol**, v.32, n.42, p.273, 1995.

BARBANTI, V. J. **Teoria e Prática do Treinamento Desportivo**. 2ª edição. São Paulo-SP. Editora Edgard Blucher, 1979.

BARONCEL, L. I.; BERTEL, L. S.; SODINI, F.; SAGGESE, G. Longitudinal changes of lumbar bone mineral density (BMD) in patients with GH deficiency after discontinuation of treatment at final height; timing and peak values for lumbar BMD. **Clin Endocrinol**, v.60, 175-184, 2004.

BAUM, H. B. A.; BILLER, B. M. K.; FINKELSTEIN, J. S. *et al.* Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. **Annals of Internal Medicine**, v.125, p.883-890, 1996.

BENGTSSON, B. A.; BRUMMER, R. J. M.; BOSAEUS, I. Growth hormone and body composition. **Horm Res**, v.33, p.19-24, 1990.

BENGTSSON, B. A.; EDEN, S.; LONN, L. *et al.* Treatment of adults with growth hormone deficiency with recombinant human GH. **J Clin Endocrinol Metab**, v.76, p.309-317, 1993.

BESHYAH, S. A.; KYD, P.; THOMAS, E. *et al.* The effects of prolonged growth hormone replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults. **Clin Endocrinol**, v.42, p.249-254, 1995.

BILLER, B.; SESMILO, G.; BAUM, H. *et al.* Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: Differential effects on bone density and body

composition in men with adult-onset GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:970-6.

BINNERTS, A.; SWART, G. R.; WILSON, J. H. P. *et al.* The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbo-hydrate and lipid homeostasis, as well as body composition. **Clin Endocrinol**, v.37, p.79-87, 1992.

BOFF, S.R. A fibra muscular e fatores que interferem no seu fenótipo. **Acta Fisiatr**, v.15, n.2, p.111-116, 2008.

BOUILLON, R.; PRODONOVA, A. Growth hormone deficiency and peak bone mass. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.12, p.1327-1336, 2000.

BRENT, G. A.; LARSEN, B. P.; DAVIES, T. S. Hypothyroidism and thyroiditis. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.377-409, 2008.

BRIXEN, K.; KASSEM, M.; NIELSE, H. K. *et al.* Short-term treatment with growth hormone stimulates osteoblastic and osteoclastic activity in osteopenic postmenopausal women: a dose response study. **J Bone Miner Res**, v.10, p.1865-1874, 1995.

BROWN, L. E.; WEIR, J. P. Asep Procedures recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power. **J Exerc Physiol**, v.4, n.3, p.1-21, 2001.

CALMELS, P.; MINAIRE, P. A Review of the role of the agonist/antagonist muscle pairs ratio in rehabilitation. **Disability and Rehabilitation**, v.17, n.6, p.265-276, 1995.

CAMACHO-HÜBNER, C.; SAVAGE, M. O. Disorders of Growth Hormone in Childhood. Chapter 5b. Dec. 2002. Disponível em: <<<http://www.endotext.com>>>. Acesso em: 21 abr. 2011.



CANALIS, E.; MCCARTHY, T.L.; CENTRELLA, M. The role of growth factors in skeletal remodeling. **Endocrinol Metab Clinics**. Robert D Tiegs Editor, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, v.18, n.4, 1989.

CANALIS, E: Growth factors, bone metabolism and metabolic bone diseases. **Endocrinologist** , v.6, p.89-94, 1996.

CAPODAGLIO, P.; VISMARA, L.; MENEGONI, F.; BACCLARO, G.; GALLI, M.; GRUGNI, G. Strength characterization of knee flexor and extensor muscles in Prader-Willi and obese patients. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v.10, p.47, 2008.

CARROLL, P. V.; DRAKE, W. M.; MAHER, K. T. *et al.* Comparison of continuation or cessation (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, p.3890-3895, 2004.

CHATRENET, Y.; KERKOUR, K. **Fisioterapia das lesões ligamentares do joelho no atleta**. São Paulo: Manole, 2002.

CHONG P.K. K.; JUNG R.T.; SCRIMGEOUR C. M. *et al.* Energy expenditure and body composition in growth hormone deficient adults on exogenous growth hormone. **Clin Endocrinol**, v.40, p.103-110, 1994.

CLAYTON P. E.; CUNEO R.; JUUL A. *et al.* Consensus statement on management of the GH treated adolescent in the transition to adult care. **Eur J Endocrinol**, v.152, p.165-170, 2005.

COLAO, A. *et al.* The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.8, p.3650-3655, 2002.

CUNEO R.; SALOMON F.; WATTS G. F. *et al.* Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. **Metabolism**, v.42, p.1519-1523, 1993.

CUNEO, R. C.; SALOMON, F.; WILES, C. M.; SONKSEN, P. H. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency. **Horm Res**, v.33, n.4, p.55-60, 1990.

CUNEO, R.; SALOMON, F.; WILES, C. *et al.* Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. Effects on muscle mass and strength. **J Appl Physiol**, v.70, p.688-694, 1991.

CUTFIELD W.S.; WILTON P.; BENNMARK H. *et al.* Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth hormone treatment. **Lancet**, v.355, p.610-613, 2000.

D'ALESSANDRO, R. L.; SILVEIRA, E. A. P.; ANJOS, M. T. S. *et al.* Análise da associação entre a dinamometria isocinética da articulação do joelho e o salto horizontal unipodal, hop test, em atletas de voleibol. **Rev Bras Med Esporte**, v.11, n.5, p.271-275, 2005.

DAUGAARD J. R.; LAUSTSEN J. L.; HANSEN B. S.; RICHTER E. A. Growth hormone induces muscle fibre type transformation in growth hormone-deficient rats. **Acta Physiol Scand**, v.164, n.2, p.119-126, 1998.

DAVIDSON, P.; MILNE, R.; CHASE, D.; COOPER, C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. **Clin Endocrinol**, v.60, p.92-98, 2004.

DAVIES, T. F.; LARSEN, P. R. Thyrotoxicosis. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.333-375, 2008.

DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S. S.; FINNERAN, S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80, p. 3657-3661, 1995.

DE BOER H.; BLOCK G. J.; VAN LINGEN A.; TEULE G. J.; LIPS P.; VAN DER VEEN E. A. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. **J Bone Miner Res**, v.9, p.1319-1326, 1994.

DE BOER H.; BLOK G.J.; VOERMAN H. J. *et al.* Body composition in adult growth deficient men assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. **Clin Endocrinol Metab**, v.75, p.833-837, 1992.

DE BOER H.; VAN DER VEEN E. A. Editorial: Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, n.7, p.2032-2036, 1997.

DE BOER H.; VAN DER VEEN E.A. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. **Endocr Rev**, v.16, p.63-86, 1995.

DEGERBLAD, M.; ALMKVIST, O.; GRUNDITZ, R. *et al.* Physical and psychological capabilities during substitution therapy with recombinant growth hormone in adults with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol**, v.123, p.185-193, 1990.

DRAKE, W. M.; CARROLL, P. V.; MAHER, K. T. *et al.* The effect of cessation of growth hormone (gH) therapy on bone mineral accretion in gH-deficient adolescents at the completion of linear growth. **J clin endocrinol Metab**, v.88, n4, p.1658-1663, 2003.

ELMLINGER, M. W.; KÜHNEL, W.; WEBER, M. M.; RANKE, M. B. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). **Clin Chem Lab Med**, v.42, n.6, p.654-664, 2004.

FAGLIA, G.; BECK-PECCOZ, P.; BALLABIO, M.; NAVA, C. Excess of  $\beta$ -subunit of thyrotropin (TSH) in patients with idiopathic central hypothyroidism due to secretion of TSH with reduced biological activity. **J Clin Endocrinol Metab**, v.56, p.908, 1983.

FAGLIA, G.; BITENSKY, L.; PINCHERA, A. *et al.* Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin. **J Clin Endocrinol Metab**, v.48, p.989, 1979.

FLÜCK M.; HOPPELER H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v.146, p.159-216, 2003.

FORS, H.; JARNASON, R.; WIREN, L. *et al.* Currently used growth-promoting treatment of children results in normal bone mass and density. A prospective trial of discontinuing growth hormone treatment in adolescents. **Clin Endocrinol**, v.55, n.5, p.617-624, Nov 2001.

GARRY, P.; COLLINS, P.; DEVLIN, J. G. An open 36 month study of lipid changes with growth hormone in adults: lipid changes following replacement of growth hormone in adult acquired growth hormone deficiency. **Eur J Endocrinol**, v.134, p.61-66, 1996.

GHIGO E.; AIMARETTI G.; GIANOTTI I. *et al.* New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. **Eur J Endocrinol**, v.134, p.352-356, 1996.

GIBNEY, J.; WALLACE, J. D.; SPINKS, T. *et al.* The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.2596-2602, 1999.

GOLDMAN, J. Crescimento normal e baixa estatura. Etiologia e diagnóstico diferencial. In: **Fisiologia e Fisiopatologia do Hormônio de Crescimento**. Lemos Editorial, p.41-59, 2004.

GOTHERSTROM, G.; SVENSSON, J.; KORANYI, J. *et al.* A Prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: Sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.4657–4665, 2001.

GREGORY C. M.; WILLIAMS R. H.; VANDENBORNE K.; DUDLEY G. A. Metabolic and phenotypic characteristics of human skeletal muscle fibers as predictors of glycogen utilization during electrical stimulation. **Eur J Appl Physiol**, v.95, n.4, p.276-282, 2005.

GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. **Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist**. 2<sup>nd</sup>. ed. Stanford, California: Stanford University Press, 1959.

GRINDELAND, R. E.; ROY, R. R.; EDGERTON, V. R. *et al.* Interactive effects of growth hormone and exercise on muscle mass in suspended rats. **Am J Physiol**, v.267, p.316-322, 1994.

GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.379-381, 1998.

GROWTH HORMONE RESEARCH SOCIETY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.11, p.3990-3993, 2000.

HALL, R.; SCANLON, M. F. Hypothyroidism: Clinical Features and Complications. In: **Clinics in Endocrinology and Metabolism**. London: Editora W. B. Saunders Company Ltd, v.8, n.1, p.29-38, Mar 1979.

HARBER, M. P.; SCHENK, S.; BARKAN, A. L., HOROWITZ, J. F. Effects of dietary carbohydrate restriction with high protein intake on protein metabolism and the somatotrophic axis. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.5175-5181, 2005.

HARTMAN, M. L.; CROWE, B. J.; BILLER, M. K. *et al.* Which patients do not require a GH stimulatory test for the diagnosis of adult deficiency? **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.477-485, 2002.

HEATH, D. A.; SHAW, N. J. Disorders of calcium and bone metabolism. In: BROOK, C. G. D.; HINDMARSH, P. C. **Clinical Pediatric Endocrinology**. 4ª edição. Oxford: Blackwell Science, p.390-410, 2001a.

HENNESSEY, J. V.; CHROMIAK, J. A.; DELLA VENTURA, S. *et al.* Growth hormone administration and exercise effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. **J Am Geriatr Soc**, v.49, n.7, p.852-858, 2001.

HILDING, A.; HALL, K.; WIVALL-HELLERYD I. L. *et al.* Serum levels of insulin-like growth factor I in 152 patients with growth hormone deficiency, aged 19-82 years, in relation to those in healthy subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.2013-2019, 1999.

HO, K.K. GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. **Eur J Endocrinol**, v.157, n.6, p.695-700, 2007.

HOLMES, S. J.; WHITEHOUSE, R. W.; SWINDELL, R. *et al.* Effect of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. **Clin Endocrinol**, v.42, p.627-633, 1995.

HULTHÉN, L.; BENGTSSON, B. A.; SUNNERHAGEN, K. S. *et al.* GH is needed for the maturation of muscle mass and strength in adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.4765-4770, 2001.

HYER, S. L.; RODIN, D. A.; TOBIAS, J.H. *et al.* Growth hormone deficiency during puberty reduces adult bone mineral density. **Arch Dis Child**, v.67, p.1472-1474, 1992.

ISGAARD, J.; NILSSON, A.; OHLSSON C. *et al.* Tissue Expression of Insulin-like Growth Factor I. In: **Growth Hormone and Somatomedins during Lifespan**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p.65-70, 1993.

JALLAD, R. S.; BROSTEIN, M. Deficiência de GH na Vida Adulta. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.5, p.861-871, 2008.

JANSSEN, Y. J. H; DOORNBOS, J.; ROELFSEMA, F. Changes in muscle volume, strength and bioenergetics during recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.279-284, 1999.

JOHANSSON, G.; ALBERTSSON-WIKLAND, K.; BENGTSSON B. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.4516-4524, 1999.

JOHANSSON, G.; BJARNASON, R.; BRAMNERT, M. *et al.* The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.1575-1581, 1996.

JONES, J.I.; CLEMMONS, D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological Actions. **Endocr Rev**, v.16, p.3-34, 1995.

JORGENSEN, J. O. L.; PEDERSEN, A. S.; THUESEN, L. *et al.* Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. **Lancet**, v.1, p.1221-1224, 1989.

KAUFAMN, J. M.; TAELEMAN, P.; VERMEULEN, A.; VANDEWEGHE, M. Bone mineral status in growth-hormone deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. **J Clin Endocrinol Metab**, v.74, p.118-123, 1992.

KELLIS, E.; BALZOPoulos, V. Muscle Activation Differences Between Eccentric and Concentric Isokinetic Exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v.30 n.11, p.1616-1623, 1998.

KELLIS, E.; BALZOPoulos, V. The effects of antagonist moment on the resultant knee joint moment during isokinetic testing of the knee extensors. **Eur J Appl Physiol OccupPhysiol**, v.76, n.3, p.253-259, 1997.

KIM, P. L.; STARON, R. S.; PHILLIPS, S. M. Fasted-state skeletal muscle protein synthesis after resistance exercise is altered with training. **J Physiol**, v.568, p.283-290, 2005.

KNOEPFELMACHER, M. Emprego do GH em adultos com deficiência de hormônio de crescimento. In: **Fisiologia e Fisiopatologia do Hormônio de Crescimento**. Lemos Editorial, p.283-301, 2004.

KNOEPFELMACHER, M.; JALLAD, R. S.; LIBERMAN, B. Absence of effects of long-term growth hormone replacement therapy on insulin sensitivity in adults with growth hormone deficiency of childhood-onset (GHDA-CO). **Horm Res**, v.13, p.295-302, 2003.

KORANYI, J.; SVENSSON, J.; GÖTHERSTRÖM, G. *et al.* Baseline characteristics and the effects of five years of growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, 4693-4699, 2001.

KRAEMER, W. J.; ADAMS, K.; CAFARELLI, E. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Med Sci Sports Exerc**, v.41, n.3, p.687-708, Feb 2009.

KREIPE, R. E. Bones of today, bones of tomorrow. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 146, n. 1, p. 22-25, Jan. 1992.

KRONENBERG, H. K.; MELMED, S.; LARSEN, P. R.; POLONSKY K. S. Principles of endocrinology. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.03-11, 2008.

KURLAND, E. S.; CHAN, F. K. W.; ROSEN, C. J.; BILEZIKIAN, J. P. Normal growth hormone secretory reserve in men with idiopathic osteoporosis and reduced circulating levels of insulin-like growth factor-I. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.2576-2579, 1998.

LaFRANCHI, S. Distúrbios da glândula tireóide. In: **Nelson Tratado de Pediatria**. 16<sup>a</sup> ed. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, Brasil, p.1670-1671, 2002.

LARSEN, P. R.; DAVIES, T. F.; SCHLUMBERGER, M. J.; HAY, I. D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.299-332, 2008.



LEONG, G. M.; JOHANNSSON, G. Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life. **Horm Res**, v.60, n.1, p.78-85, July 2003.

LJUNGHAL, S.; JOHANNSSON, A.G.; BURMAN, P. *et al.* levels of IGF1 in male patients with idiopathic osteoporosis. **J Intern Med**, v.232, p.59-64, 1992.

MANOLAGAS, S. C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. **Endocr Rev**, v.21, n.2, p.115-137, 2000.

MARQUES, M. A. C. A força. Alguns conceitos importantes. **Rev. EFDeportes Digital** - Buenos Aires, n.46. Mar 2002. Disponível em: <<<http://www.efdeportes.com/efd46/forca>>> Acesso em 22/03/2012.

MCGAULEY, G. A. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. **Acta Paediatr Scand**, n.356, p.70-72, 1989.

MELMED, S.; KLEINBERG, D. Anterior pituitary. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.155-261, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipopituitarismo. Brasil, Portaria nº 110, de 10 de março de 2010.

MOLITCH, M. E.; CLEMMONS, D. R.; MALOZOWSKI, S. *et al.* Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.5, p.1621-1634, 2006.

MURRAY, R. D.; ADAMS, J. E.; SHALET, S. M. Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.4, p.1586-1591, 2004.

NILSSON, A. G. Effects of growth hormone replacement therapy on bone markers and bone mineral density in growth hormone-deficient adults. **Horm Res**, v.54, p.52-57, 2000.

NOGUEIRA, K. C.; LIBERMAN, B.; PIMENTEL-FILHO, F. R. Secreção de hormônio de crescimento nas diversas fases da vida: intra-uterina, recém-nascido, infância, adulto e envelhecimento. In: **Fisiologia e Fisiopatologia do Hormônio de Crescimento**. Lemos Editorial, p.17-39, 2004.

OGLE, G. D.; MOORE, B.; LU, P.W. *et al.* Changes in body composition and bone density after discontinuation of growth hormone therapy in adolescence: an interim report. **Acta Pediatr Suppl**, v.399, p.3-7, 1994.

O'HALLORAN, D. J.; TSATSOULIS, A.; WHITEHOUSE, R. W. *et al.* Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.76, p.1344-1348, 1993.

OHLSSON, C.; BENGTSSON, B. A.; ISAKSSON, O. G. *et al.* Growth hormone and bone. **Endocr Rev**, v.19, n.1, p.55-79, 1998.

ORBAK, Z.; YILDIRIM, H.; ZOR, N. Puberty and mineralization of the skeleton in girls. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.11, p.421-425, 1998.

OTT, S. M. 1990 Attainment of peak bone mass. **J Clin Endocrinol Metab**, v.71, p.1082-1082, 1990.

PARKS, J. S. Hipopituitarismo. In: **Nelson Tratado de Pediatria**. 16ª ed. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, Brasil, p.1650-1655, 2002.

PEDROSA, M. A. C; CASTRO, M. L. Papel da Vitamina D na Função Neuro-Muscular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.49, n.4, p.495-502, 2005.

PERRIN, D. H. Isokinetic exercise and assessment. Champaign: **Hum kinet Pub**, p.57-65, 1993.

POINTON, J. J.; FRANCIS, M. J.; SMITH, R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle. **Clin Sci**, v.57, p.257-263, 1979.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação do Condicionamento e Desempenho**. 3ª ed. São Paulo: Editora Manole, 2000.

PREECE, M. A. Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. **Clin Endocrinol**, v.34, p.469-475, 1991.

ROOYAKERS, O. E.; NAIR, K. S. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. **Ann Rev Nutr**, v.17, p.457-485, 1997.

ROSEN, C. J.; POLLAK, M. F. IGF-1 and aging: a new perspective for a new century. **Trends Endocrinol Metab**, v.10, p.136-142, 1999.

ROSEN, T.; BENGTON, B. A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **Lancet**, v.336, p.285-288, 1990.

ROSEN, T.; WILHELMSSEN, L.; LANDIN-WILHELMSSEN, K. *et al.* Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. **Eur J Endocrinol**, v.137, p.240-245, 1997.

RUBIN, J.; ACKERT-BICKNELL, C. L.; ZHU, L. *et al.* IGF1 regulates osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappa ligand in vitro and osteoprotegerin in vivo. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.4273-4279, 2002.

RUTHERFORD, O. M.; JONES, D. A.; ROUND, J. M.; PREECE, M.A. Changes in skeletal muscle after discontinuation of growth hormone treatment in young adults with hypopituitarism. **Acta Paediatr Scand**. v.356, p.61-63, 1989.

RUTHERFORD, O. M.; JONES, D. A.; ROUND, J. M. *et al.* Changes in skeletal muscle after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. **Clin Endocrinol**, v.34, p.469-475, 1991.

RUTHERFORD, O. M.; BESHYAH, S. A.; SCHOTT, J. E. *et al.* Contractile properties of the quadriceps muscle in growth hormone-deficient hypopituitary adults. **Clin Sci**, v.88, p.67-71, 1995.

SABINE, M. P. F. Bone Mineral Density and Body Composition in Adolescents with Childhood-Onset Growth Hormone Deficiency. **Horm Res**, v.71, p.364-371, 2009.

SAGGESE, G.; BARONCELLI, G. I.; BERTELLONI, S.; BARSANTI, S. The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, v.3077-3083, 1996.

SALOMON, F.; CUNEO, R.C.; HESP, R.; SÖNKSEN, P. H. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N Eng J Med**, v.321, n.26, p.1797-1803, 1989.

SARTORIO, A.; NARICI, M.; CONTI, A.; Quadriceps and hand-grip strength in adults with childhood-onset growth hormone deficiency. **Eur J Endocrinol**, v.132, p.37-41, 1995.

SAVAGE, M. O.; DRAKE, W. M.; CARROLL, P. V.; MONSON, J. P. Transitional care of GH deficiency: when to stop GH therapy. **Eur J Endocrinol**, v.151, p.61-65, 2004.

SHALENDER, B. Testicular Disorders. In: **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.645-699, 2008.

SHALET, S. M.; SHAVRIKOVA, E.; CROMER, M. *et al.* Effect of Growth Hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2 year randomized, controlled, dose-ranging study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.4124-4129, 2003.

SIQUEIRA, C.M.; PELEGRINI, F.R.; FONTANA M.F.; GREVE, J.M. Isokinetic dynamometry of knee flexors and extensors: comparative study among non-athletes, jumpers athletes and runner athletes. **Rev Hosp Clin Fac Med**, São Paulo, v.57, p.19-24, 2002.

SIZONENKO, P. C.; CLAYTON, P. E.; COHEN, P. *et al.* Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res**, v.11, p.137-165, 2001.

SNEL, Y. E.; DOERGA, M. E.; BRUMMER, R. M. *et al.* Magnetic resonance imaging-assessed adipose tissue and serum lipid and insulin concentrations in growth hormone-deficient adults. Effect of growth hormone replacement. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.15, p.1543-1548, 1995.

SNEL, Y. E.; DOERGA, M. E.; BRUMMER, R. M. *et al.* Resting metabolic rate, body composition and related hormonal parameters in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy. **Eur J Endocrinol**, v.133, p.445-450, 1995.

SPINA, L. D. C.; SOARES, D. V.; CONCEIÇÃO, F. L. *et al.* Avaliação do Metabolismo Glicídico e da Gordura Visceral em Adultos Deficientes de Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.46, n.5, Out 2002.

STARON, R.S.; KRAEMER, W.J.; HIKIDA, R.S. *et al.* Campos GE. Fiber type composition of four hindlimb muscles of adult Fisher 344 rats. **Histochem Cell Biol**, v.111, n.2, p.117-23, 1999.

STEWART, P. M. The adrenal cortex. **Williams Textbook of Endocrinology**. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.445-503, 2008.

STROBL, J. S.; THOMAS, M. J. Human growth hormone. **Pharmacol Rev**, v.46, p.1-34, 1994.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. Part I. **Arch Dis Child**, London, v.41, p.454-471, 1996a.

TARTARUGA, M. P.; AMBROSINI, A. B.; MELLO, A.; SEVERO, C. R. Treinamento de força para idosos: uma perspectiva de trabalho multidisciplinar. Artigo de revisão.

**Rev. EFDeportes Digital.** Buenos Aires, v.10, n.82, 2005. Disponível em: <<<http://www.efdeportes.com/efd82/treinam.htm>>>. Acesso em 22/03/2012.

TER MAATEN J. C.; DE BOER, H.; KAMP, O. *et al.* Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.2373-2380, 1990.

TERRERI, A.; GREVE, J.; AMATUZZI, M. Avaliação Isocinética no joelho do atleta. **Rev Bras Med Esp**, São Paulo, v.7, n.5, 2001.

TOMLINSON, J. W.; HOLDEN, N.; HILLS, R. K. *et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. **Lancet**, v.357, p.425-431, 2001.

TOOGOOD, A. A.; BEARDWELL, C.; SHALET, S. M. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. **Clin Endocrinol**, v.41, p.511-516, 1994.

UNDERWOOD, L. E.; ATTIE, K. M.; BAPTISTA, J. *et al.* Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.5273-5280, 2003.

VAHL, N.; JUUL, A.; JORGENSEN, J. O. L. *et al.* Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.5, p.1874-81, 2000.

VAN DER SLUIS, I. M. A cross- sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. **Children's Bone Health**. Ridderkerk: Ridderprint B. p.49-62, 2002.

VERGANI, G.; LAHR, G.; WANG, Z. M. *et al.* Visualising the expression of a human growth hormone transgene in the liver: Intrahepatic regional and intracellular

differences of expression are associated with morphological alterations and hepatocellular proliferation. **Tissue Cell**, v.29, p.611-6, 1997.

VISSER, M.; DEEG, D. J. H.; LIPS, P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia). **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.12, p.5766–5772, 2003.

VOLLESTAD, N. K.; VAAGE, O.; HERMANSEN, L. Muscle glycogen depletion patterns in type I and subgroups of type II fibres during prolonged severe exercise in man. **Acta Physiol Scand**, v.122, n.4, p.433-41, 1984.

WEBB, S. M.; DE ANDRES-AGUAYO, I.; ROJAS-GARCIA R. *et al.* Neuromuscular dysfunction in adult growth hormone deficiency. **Clin Endocrinol**, v.59, p.450-458, 2003.

WEBER, M. M. Effects of growth hormone on skeletal muscle. **Horm Res Suppl**, v.58, n.3, p.43-48, 2002.

WEINECK, J. **Fundamentos do Treinamento de Força Muscular**. 2ª edição. São Paulo-SP. Editora Manole, 1999.

WHITEHEAD, H. M.; BOREHAM, C.; MCLLRATH, E. M. *et al.* Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. **Clin Endocrinol**, v.36, p.45-52, 1992.

WIBELINGER, L. M. **Fisioterapia em Reumatologia**. Ed Revinter, p.62-63, 2009.

WU, F. C. Endocrine aspects of anabolic steroids. **Clin Chem**, v.43, n.7, p.1289-1292, 1997.

WUSTER, C.; ABS, R.; BENGTSSON, B. *et al.* The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. **J Bone Min Res**, v.16, n.2, 2001.

YANG, S.; ALNAQEEB, M.; SIMPSON, H.; GOLDSPINK, G. Cloning and characterization of an IGF-I isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. **J Muscle Res Cell Motil**, v.17, p.487-495, 1996.

YARASHESKI KE. Growth hormone effects on metabolism, body composition, muscle mass, and strength. In: **Exercise and sport GH Therapy and muscle function**. American College of Sports Medicine. Baltimore: Williams and Wilkins, v.22, p.285-312, 1994.

ZAKAS, A.; GALAZOULAS, C.; DOGANIS, G.; ZAKAS, N. Peak torque of the knee extensor and flexor muscles in elite and amateur male soccer players. **Physical Training**, Aug 2005.



## ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



3ª VIA

Curitiba, 31 de agosto de 2010.

Ilmo (a) Sr. (a)  
Marilza de Jesus Modesto  
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DAS CAPACIDADES FÍSICAS DE INDIVÍDUOS ADULTOS JOVENS PORTADORES DE DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO, QUE ATINGIRAM A ESTATURA FINAL E FORAM TRATADOS COM GH", foi analisado COM PENDÊNCIA pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 27 de julho de 2010. Após analisadas as respostas das pendências encaminhadas pela pesquisadora, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 31 de agosto de 2010. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0174.0.208.000-10  
Registro CEP: 2266.160/2010-06

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 01 de março de 2011.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

## ANEXO 2 - MODELO DE RELATÓRIO ISOCINÉTICO (BIODEX)

		EXTENSION 60 DEG/SEC			FLEXION 60 DEG/SEC		
# OF REPS: Right 3		UNINVOL	INVOLVED	DEFICIT	UNINVOL	INVOLVED	DEFICIT
# OF REPS: Left 3		LEFT	RIGHT		LEFT	RIGHT	
PEAK TORQUE	N-M	259.1	254.4	1.8	150.1	133.1	11.3
PEAK TQ/BW	%	432.3	424.6		250.4	222.1	
TIME TO PK TQ	MSEC	450.0	360.0		470.0	460.0	
ANGLE OF PK TQ	DEG	66.0	69.0		42.0	37.0	
TORQ @ 30.0 DEG	N-M	108.8	113.1	-4.0	138.9	128.5	7.5
TORQ @ 0.18 SEC	N-M	218.9	235.0	-7.4	122.8	103.2	16.0
COEFF. OF VAR.	%	10.1	2.5		2.3	1.9	
MAX REP TOT WORK	J	233.9	235.8	-0.8	160.9	158.2	1.7
MAX WORK REP #	#	3	2		1	3	
WRK/BODYWEIGHT	%	390.3	393.4		268.4	263.9	
TOTAL WORK	J	636.3	638.4	-0.3	469.4	440.4	6.2
WORK FIRST THIRD	J	181.5	235.6		226.2	139.4	
WORK LAST THIRD	J	224.2	191.5		39.1	144.3	
WORK FATIGUE	%	-23.6	18.7		82.7	-3.5	
AVG. POWER	WATTS	170.1	160.4	5.7	84.7	104.9	-23.8
ACCELERATION TIME	MSEC	20.0	20.0		50.0	70.0	
DECELERATION TIME	MSEC	70.0	220.0		190.0	160.0	
ROM	DEG	78.0	79.9		78.0	79.9	
AVG PEAK TQ	N-M	238.9	247.2		146.1	131.3	
AGON/ANTAG RATIO	%	57.9	52.3	G: 61.0			

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) Você tem um problema de saúde denominado Deficiência de Hormônio de Crescimento, realizou o tratamento e acompanhamento na Unidade de Endocrinologia Pediátrica da UFPR e agora está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Avaliação das capacidades físicas de indivíduos adultos jovens portadores de Deficiência de Hormônio de Crescimento, que atingiram a estatura final e foram tratados com GH”. Graças às pesquisas clínicas ocorrem avanços da medicina, e sua participação neste projeto é de fundamental importância.

b) O objetivo desta pesquisa é avaliar a qualidade de vida e as capacidades físicas de indivíduos adultos jovens portadores de deficiência do hormônio de crescimento, tratados com hormônio de crescimento, que atingiram a estatura final.

c) Caso você aceite participar desta pesquisa, será necessário fazer consultas médicas periódicas na UEP, exames laboratoriais: dosagens hormonais, colesterol, triglicerídeos, glicose, entre outros; avaliação das estruturas ósseas por meio de um exame indolor chamado Densitometria Óssea, da quantidade de massa muscular, gordura e água do corpo (com o mesmo aparelho que avalia a estrutura óssea); exame cardiológico e capacidades físicas (força muscular, capacidade cardíaca e respiratória).

d) A fim de diminuir riscos à sua saúde, durante a avaliação das capacidades físicas, você será avaliado cardiologicamente por exames de eletrocardiograma e ecocardiograma. Caso você tenha alguma limitação cardíaca, os testes de capacidades físicas não serão realizados. Entretanto, mesmo que tenha função cardíaca normal, você poderá ter algum desconforto, como cansaço, após os referidos testes de força muscular e capacidade cardiorrespiratória. Você poderá, ao submeter-se a esta pesquisa, ter os seguintes benefícios: a) saber se a deficiência de hormônio de crescimento que você teve e pela qual foi tratada, ainda persiste; b) se outras deficiências hormonais associadas estão sendo tratadas corretamente ou não; c) em caso de comprovação de que existe deficiência de hormônio de crescimento, você será orientado sobre a necessidade de tomar hormônio de

crescimento e o processo de como obter o hormônio junto às autoridades sanitárias, visando à melhora das suas capacidades físicas e da sua qualidade de vida.

e) Você será contatado pela Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas – UFPR para comparecer à UEP (Rua Padre Camargo 250), o médico responsável pelo exame clínico o Dr. Luiz de Lacerda Filho irá expor todos os aspectos da pesquisa; a avaliação das capacidades físicas será efetuada no Laboratório de Fisiologia do Clube Atlético Paranaense (o traslado ao referido Laboratório será por conta dos pesquisadores).

f) O que se espera com esta pesquisa?: 1º) se você está necessitando de hormônio de crescimento; 2º) se as outras funções hormonais estão normais ou se há necessidade de recomeçar ou reajustar a dose dos hormônios que você deveria usar e não está usando; 3º) se a pesquisa confirmar que o uso de hormônio de crescimento para indivíduos adultos jovens, combinada com atividade física regular melhoram a condição de saúde e a qualidade de vida, os resultados serão apresentados ao Ministério da Saúde e, a partir daí, trabalhar junto ao Ministério da Saúde para que indivíduos adultos com déficit de hormônio de crescimento possam receber o referido hormônio, gratuitamente, a partir da indicação de endocrinologistas credenciados junto ao SUS ou aos serviços universitários.

g) O Dr. Luiz de Lacerda Filho, médico responsável pela pesquisa, poderá ser contatado pelo telefone 3262-3837, no período entre 7:30 e 12:00 horas; e a fisioterapeuta Marilza de Jesus Modesto, responsável pela avaliação das capacidades físicas, poderá ser contatada pelo telefone 99258286 a qual tem acesso ao Professor Luiz de Lacerda Filho a qualquer hora do dia e por outros telefones (residência, consultório e celular de sua filha).

h) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

i) Sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participar do estudo ou, se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Os dados coletados sobre seu estado de saúde serão repassados para endocrinologistas gerais no caso em que você solicitar.

j) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pela equipe que executa a pesquisa e pelas autoridades legais; no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

k) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames e avaliações) são da responsabilidade exclusiva da equipe de investigadores.

l) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C.

m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

---

Assinatura do paciente

---

Marilza Modesto / Dr. Luiz de Lacerda Filho

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## APÊNDICE 2 - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_  
Código Paciente: \_\_\_\_\_ Registro HC: \_\_\_\_\_  
Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Telefone Residencial: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_  
Telefone Recado: \_\_\_\_\_ Comercial: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Email: \_\_\_\_\_  
Profissão: \_\_\_\_\_  
Trabalha atualmente ( ) sim ( ) não  
Escolaridade: \_\_\_\_\_  
Atividade Física: \_\_\_\_\_

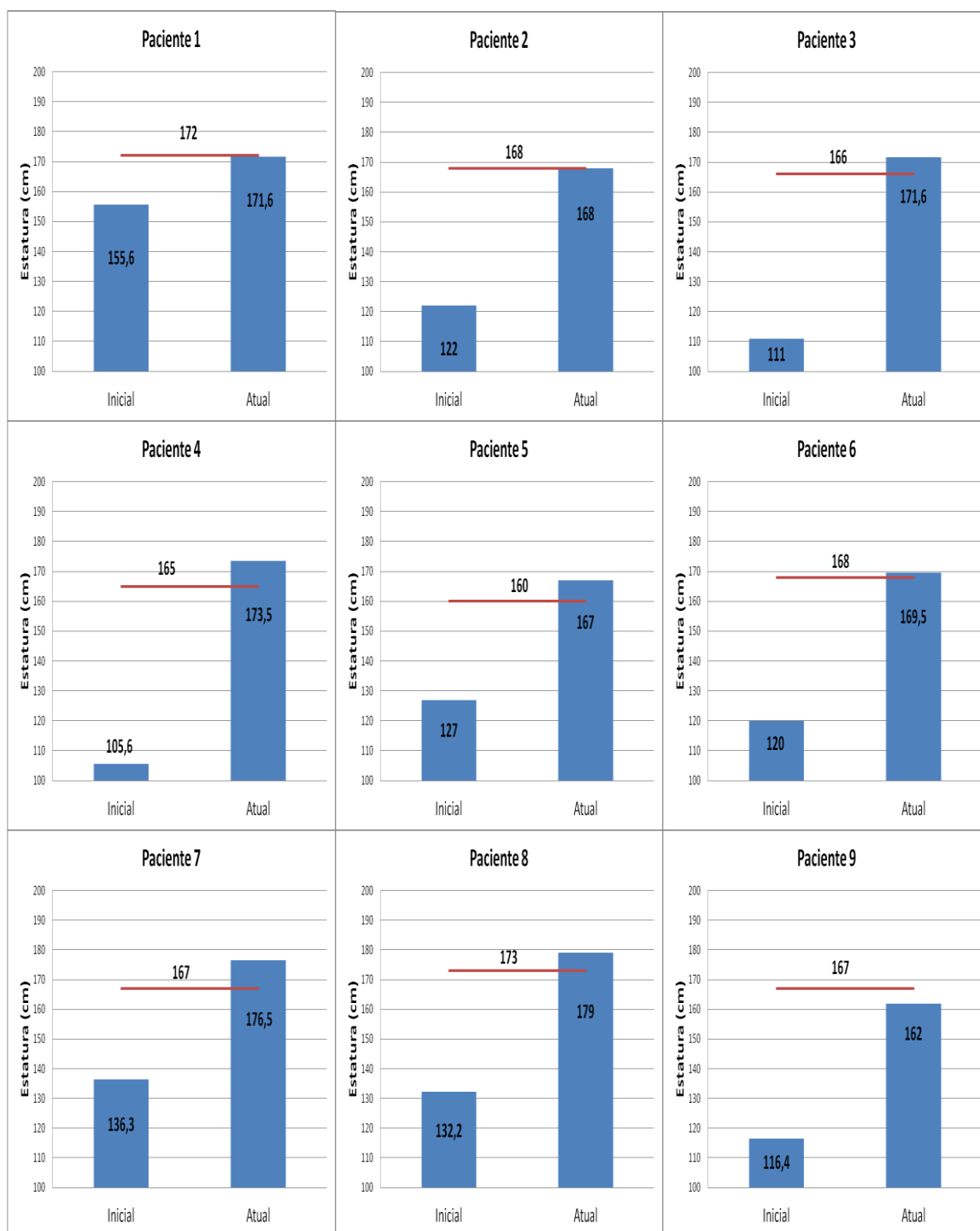
## FICHA DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Avaliador: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>  
Cintura: \_\_\_\_\_ cm Quadril: \_\_\_\_\_ cm RCQ: \_\_\_\_\_ cm

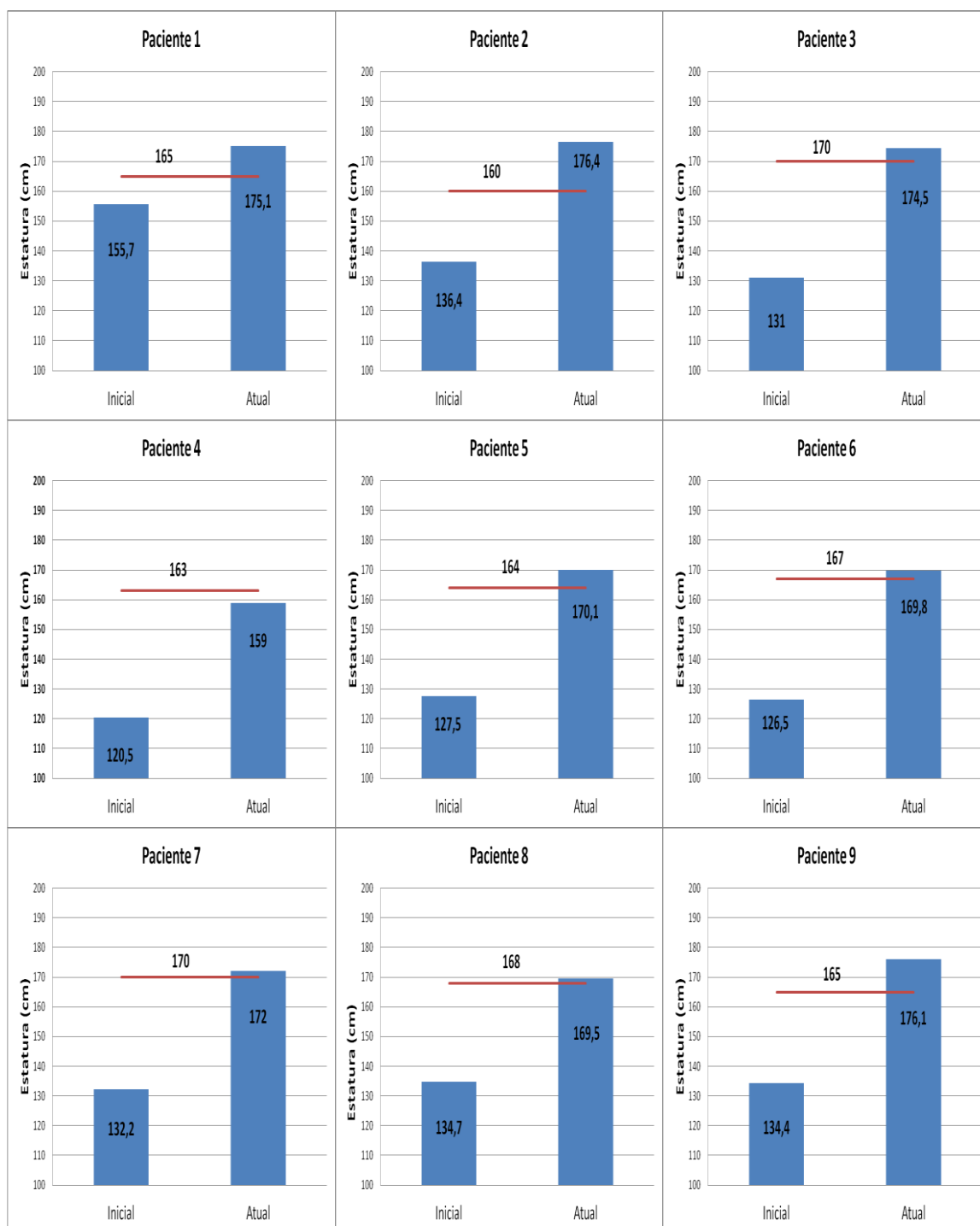
Curitiba, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.



### APÊNDICE 3 - ESTATURAS EM CM NO INÍCIO DO TRATAMENTO, ATUAL E ALVO DO GRUPO DGHT



## APÊNDICE 4 - ESTATURAS EM CM NO INÍCIO DO TRATAMENTO, ATUAL E ALVO DO GRUPO SGHT



■ Estatura — Estatura Alvo

# APÊNDICE 5 - RESULTADOS INDIVIDUAIS DO TESTE ISOCINÉTICO (BIODEX)

DADOS INÍCIO DO TRATAMENTO DGHT				Estatura Alvo	Término Tratamento	DADOS ATUAIS DGHT		
Nº	IC	Estatura	Pico GH			IC	Estatura	Peso
1	15	155,6	0,6	172	19.06.2004	24	171,6	55
2	16	122	0,5	168	19.06.2002	32	168	57,5
3	8	111	1,3	153	16.04.2003	28	171,6	55,5
4	7	105,6	2,7	165	08.08.2001	28	173,5	64,4
5	12	127	0,1	160	02.06.2004	25	167	70,5
6	11	120	1,4	168	30.08.2000	29	169,5	60
7	11	136,3	1,7	167	13.08.2005	24	176,5	59,5
8	13	132,2	3	173	11.04.2001	29	179	74
9	9	116,4	0,7	167	06.03.2002	18	162	60,1
10	14	155,7	0,4	165	16.11.2005	22	175,1	77
11	14	136,4	3,2	160	01.11.2006	25	176,4	79
12	11	131	1,6	170	30.05.2001	23	174,5	80,4
13	13	120,5	4,3	163	23.01.2008	22	159	46,4
14	10	127,5	2,6	164	10.10.2007	20	170,1	64
15	10	126,5	2,8	167	20.02.2008	19	169,8	87
16	12	132,2	2	170	05.06.2008	20	172	54
17	12	134,7	4,1	168	24.10.2007	20	169,5	55,5
18	11	134,4	2,6	165	19.01.2005	23	176,1	68

# ISOCINÉTICO (BIODEX) DGHT

Nº	PTEXD	PTEXND	PTFLD	PTFLND	PTED	PTEND	PTFD	PTFND	A/AD	A/AND
1	199,60	190,80	77,20	54,30	274,80	262,60	106,30	74,80	38,70	28,50
2	172,60	173,30	98,60	81,40	304,20	305,40	173,70	143,50	57,10	47,00
3	138,40	128,80	76,90	56,80	252,00	234,00	140,00	103,30	55,60	44,10
4	169,20	98,10	87,40	66,60	264,3	153,3	136,5	104,1	51,70	67,90
5	96,40	126,30	50,30	56,10	137,90	180,60	72,00	80,20	52,20	44,40
6	164,20	165,10	93,50	118,70	273,90	275,50	156,00	198,10	56,90	71,90
7	200,70	215,30	84,00	90,60	340,10	364,80	142,40	153,40	41,90	42,10
8	163,20	185,60	64,40	56,80	220,60	250,80	87,00	76,80	39,40	30,60
9	149,90	159,30	86,50	80,40	250,20	265,80	144,30	134,10	57,70	50,40

# ISOCINÉTICO (BIODEX) SGHT

Nº	PTEXD	PTEXND	PTFLD	PTFLND	PTED	PTEND	PTFD	PTFND	A/AD	A/AND
10	159,00	136,80	81,90	78,50	289,40	249,10	149,20	142,90	51,50	57,40
11	173,90	151,60	83,30	80,20	220,10	192,00	105,50	101,50	47,90	52,90
12	231,70	209,00	109,00	109,00	290,00	261,60	136,40	136,40	47,00	52,20
13	109,20	102,10	84,60	76,10	238,10	222,70	184,60	166,00	77,50	74,50
14	178,60	161,40	82,60	81,90	278,90	252,10	129,10	128,00	46,30	50,80
15	144,20	175,40	92,70	66,70	166,30	202,30	106,90	77,00	64,20	38,00
16	189,10	166,00	96,10	88,00	344,30	302,20	175,00	160,20	50,80	53,00
17	187,30	173,00	98,60	103,80	307,90	284,30	162,00	170,60	52,60	60,00
18	194,40	183,90	120,60	96,10	287,40	271,80	178,20	142,00	62,00	52,20

# ISOCINÉTICO (BIODEX) GC

Nº	PTEXD	PTEXND	PTFLD	PTFLND	PTED	PTEND	PTFD	PTFND	A/AD	A/AND
1	188,90	191,90	85,60	81,60	315,30	320,30	142,90	136,20	45,30	42,50
2	188,70	180,00	89,60	87,50	238,90	227,90	113,40	110,70	47,50	48,60
3	179,10	178,10	94,10	88,90	340,10	338,30	178,60	168,80	52,50	49,90
4	189,90	176,80	94,30	100,30	334,70	311,60	166,10	176,80	49,60	56,70
5	182,40	177,60	104,50	110,90	340,40	331,50	195,10	207,00	57,30	62,40
6	195,00	175,20	88,90	69,30	320,50	288,10	146,10	113,90	45,60	39,50
7	198,50	208,60	98,00	84,60	316,80	333,00	156,60	135,00	49,40	40,60
8	173,50	177,10	103,10	99,40	259,90	265,30	154,50	148,90	59,40	56,10
9	193,30	178,10	85,00	78,20	272,90	251,50	120,10	110,40	44,00	43,90
10	232,10	240,80	117,50	119,40	276,30	286,70	139,90	142,20	50,60	49,60
11	175,80	175,50	84,00	101,40	284,70	284,20	136,00	164,20	47,80	57,80
12	203,30	195,40	102,00	93,90	294,50	283,10	147,80	136,10	50,20	48,10
13	187,60	171,90	78,40	94,00	299,40	274,40	125,20	150,10	41,80	54,70
14	222,40	200,40	112,00	111,90	314,00	283,00	158,10	158,10	50,40	55,90
15	248,40	231,90	119,30	118,40	310,80	290,20	149,40	148,20	48,10	51,10
16	230,20	220,10	118,50	89,40	300,00	286,90	154,40	116,60	51,50	40,60
17	167,20	175,20	88,10	84,00	270,80	283,80	142,70	136,00	52,70	47,90
18	208,40	237,40	96,30	110,30	294,20	335,10	135,90	155,70	46,20	46,50
19	253,80	233,20	114,80	116,20	391,00	359,20	176,90	179,00	45,20	49,80

## APÊNDICE 6 - RESULTADOS INDIVIDUAIS DE DENSITOMETRIA (DEXA)

### DENSITOMETRIA (DEXA) DGHT

No	COLO FÊMUR	FÊMUR TOTAL	COLUNA LOMBAR	CORPO TOTAL	MG MMSS	MG MMII	MG TRONCO	MG ANDR.	MG TOTAL	MM MMSS	MM MMII	MM TRONCO	MM TOTAL
1	1,501	1,346	1,285	1,287	1,631	4,488	9,061	1,422	16	6,36	16,864	24,438	52
2	1,168	1,181	1,052	1,113	1,319	3,231	7,021	1,647	12	5,34	15,357	20,135	44
3	0,747	0,759	1,019	0,994	1,063	3,152	5,35	1,022	10	4,82	13,346	18,957	40
4	0,854	0,888	1,102	1,112	1,372	4,451	8,624	1,602	15	5,46	14,725	20,67	44
5	1,06	1,06	1,079	1,096	2,457	7,616	12,846	2,134	24	4,61	13,926	20,379	43
6	0,911	0,813	1,015	1,084	1,271	5,115	8,193	1,398	15	5,20	14,545	19,743	43
7	0,957	0,988	1,096	1,109	1,233	3,396	6,406	1,106	12	5,96	14,465	21,843	46
8	0,965	0,983	1,017	1,097	2,236	7,734	14,682	2,64	26	5,72	16,462	20,659	47
9	1,01	0,998	0,855	0,984	2,297	8,899	8,09	1,504	19	6,44	15,236	18,242	40

# DENSITOMETRIA (DEXA) SGHT

n	COLO FÊMUR	FÊMUR TOTAL	COLUNA LOMBAR	CORPO TOTAL	MG MMSS	MG MMII	MG TRONCO	MG ANDRÓIDE	MG TOTAL	MM MMSS	MM MMII	MM TRONCO	MM TOTAL
10	0,905	0,87	0,98	1,089	1,121	4,779	5,567	0,917	12	4,92	13,1	18,726	40
11	1,025	1,016	1,26	1,13	2,563	7,688	17,025	2,642	28	5,35	16,114	22,761	48
12	1,12	1,154	1,236	1,273	2,605	6,731	12,002	1,994	22	7,30	19,802	24,792	56
13	1,107	1,143	1,197	1,216	0,244	1,297	1,882	0,308	4	4,89	12,939	19,654	41
14	0,996	0,877	0,888	1,046	2,38	9,545	8,431	1,807	20	4,95	15,599	21,249	42
15	1,697	1,511	1,278	1,302	2,667	13,307	20,688	3,346	37	5,81	15,691	20,731	42
16	1,088	1,014	1,086	1,117	0,297	2,106	2,747	0,442	5	6,46	16,425	21,44	44
17	1,03	1,083	1,111	1,122	1,163	4,431	5,711	0,906	11	6,27	17,221	22,444	46
18	1,28	1,337	1,362	1,335	0,956	4,433	7,373	1,192	13	6,39	18,139	24,882	54



# DENSITOMETRIA GC

n	COLO FÊMUR	FÊMUR TOTAL	COLUNA LOMBAR	CORPO TOTAL	MG MMSS	MG MMII	MG TRONCO	MG ANDRÓIDE	MG TOTAL	MM MMSS	MM MMII	MM TRONCO	MM TOTAL
1	0,952	1,059	1,323	1,251	0,385	3,6	4,574	0,714	9	6,10	15,317	23,605	49
2	1,288	1,379	1,532	1,387	1,497	5,27	10,037	1,63	17	7,22	18,036	25,914	55
3	1,225	1,219	1,039	1,145	0,289	1,325	1,956	0,339	4	5,24	16,41	21,709	47
4	0,953	0,988	1,156	1,122	0,443	2,774	4,008	0,788	8	5,56	15,886	22,656	47
5	1,284	1,207	1,263	1,145	0,326	1,027	2,137	0,297	4	6,40	15,867	23,173	49
6	1,38	1,262	1,39	1,289	0,466	2,633	3,191	0,47	7	6,45	16,631	23,951	51
7	1,109	1,106	1,082	1,129	0,671	2,752	4,311	0,803	8	6,79	18,29	23,039	52
8	1,144	1,041	1,115	1,129	0,428	2,487	3,884	0,636	7	6,86	18,891	28,031	58
9	0,91	0,937	1,072	1,136	1,57	6,704	7,906	1,509	17	5,48	16,124	21,082	46
10	1,368	1,329	1,414	1,281	2,476	8,474	13,936	2,571	26	6,81	19,695	23,902	54
11	1,049	1,134	1,211	1,192	0,795	3,724	4,013	0,525	9	6,54	16,148	22,425	49
12	1,179	1,143	1,271	1,221	0,368	1,092	1,707	0,222	3	8,57	21,069	30,509	64
13	1,026	1,046	1,199	1,193	0,729	3,35	4,996	0,744	10	6,32	17,647	23,852	52
14	1,381	1,258	1,406	1,283	0,667	2,959	5,447	0,874	9	8,73	18,828	26,904	59
15	1,208	1,27	1,146	1,254	1,762	5,95	11,12	1,833	19	7,55	19,95	25,586	57
16	1,375	1,356	1,401	1,356	1,116	4,802	7,911	1,436	14	7,93	19,205	28,683	60
17	1,121	1,164	1,287	1,273	0,432	2,724	3,334	0,38	7	6,76	18,929	25,039	54
18	0,99	1,016	1,187	1,228	1,372	4,218	8,031	1,405	14	7,86	18,275	24,95	55
19	0,921	0,902	1,136	1,124	0,645	2,16	4,118	0,697	7	9,93	17,716	26,248	58

## APÊNDICE 7 - RESULTADOS INDIVIDUAIS DE EXAMES LABORATORIAIS

Nº	GH µg/L	IGF-1 ng/mL	Testost ng/dL	FSH mUI/mL	LH mUI/mL	T4L ng/dL	T4Total ug/dL	Glicose mg/dL	LDL mg/dL	HDL mg/dL	C T mg/dL	Triglicm g/dL	Vit D ng/mL	PTH pg/mL	Cálcio mg/dL	Fósf mg/dL
1	2.2	136	500	3,95	2,19	0,77	4,92	61	132,8	56	188	51	8,78	39,80	9,7	3,8
2	0.0	43.5	403	1,46	0,95	1,42	8,38	78	81,8	240	147	66	39,10	31,50	9,1	3,8
3	0.79	<25	398	0,05	0,07	0,82	5,47	68	81,2	184	150	254	16,40	28,10	8,6	4,7
4	2.3	102	465	2,1	1,4	1,39	9,91	87	144	136	194	71	14,20	36,30	10,7	3,2
5	0.2	103	550	1,21	3,11	1,15	7,06	90	123,8	194	183	96	17,60	29,70	9,8	3,4
6	2.9	0.13	563	5,42	3,1	1,12	5,96	93	148	168	210	64	17,90	28,60	9,6	4,1
7	2.0	150	692	2,17	4,09	1,01	6,33	83	107	149	175	79	12,30	18,40	11,3	3,2
8	0.1	95	230	0,48	1,08	1,31	8,34	92	124,8	132	190	78	36,40	24,60	9	3,9
9	0.7	131	394	3,23	3,43	1,17	6,68	57	81	137	130	113	35,80	18,30	9,8	3,6
10	9.2	409	617	15,93	6,63	1,3	7,15	78	112,8	56	181	61	11,00	34,90	9,4	4,2
11	9.8	172	413	2,76	2,43	1	5,58	67	161,8	240	240	97	16,40	35,70	9,6	3,9
12	10.4	226	269	1,92	2,51	1,37	6,56	77	131	184	184	90	7,15	28,97	9	3,8
13	19.2	186	490	5,72	1,79	1,36	8,09	74	84,2	136	136	44	29,90	55,40	9,3	3,7
14	37.6	361	706	1,21	3,42	1,11	4,95	64	122	194	194	135	14,60	30,10	9,8	3
15	20.4	223	498	1,99	3,23	1,23	5,50	79	115	168	168	95	16,30	20,80	9,5	3,9
16	25.7	250	913	1,05	2,44	1,22	8,64	61	80,4	149	149	98	18,60	22,80	10,3	3,2
17	28.3	255	557	2,46	7,25	1,31	6,40	71	65,2	132	132	89	29,10	22,20	9,1	3,9
18	61.0	262	987	3,37	5,09	1,39	6,94	74	87,2	137	137	69	20,50	14,20	9,4	3,1

## EXAMES GC

Nº	IGF-1 ng/mL	Testost ng/dL	FSH mUI/mL	LH mUI/mL	T4L ng/dL	T4 Total ug/dL	Glicose mg/dL	LDL mg/dL	HDL mg/dL	CT mg/dL	Triglic mg/dL	Vit D ng/mL	PTH pg/mL	Cálcio mg/dL	Fósforo mg/dL
1	208	1078	1,59	3,56	1,03	6,73	72	124	44	185	86	9,00	11,40	8,1	3,3
2	233	712	5	2,91	1,13	6,99	79	146	47	224	166	16,10	57,10	9,7	3,7
3	158	639	2,55	2,05	1,22	7,68	79	90	44	151	83	16,60	31,00	9,3	3,2
4	146	860	2,01	2,29	1,02	5,31	88	84	39	134	68	14,60	35,30	11,2	4,6
5	248	914	2,71	3,18	0,96	6,49	81	101	42	160	87	8,93	47,80	10	4,1
6	274	1057	1,18	3,61	1,03	6,51	72	68	51	129	62	14,10	40,40	9,5	3,5
7	170	665	1,33	1,33	1,24	7,69	80	121	42	181	87	15,60	25,60	8,1	3
8	225	1093	16,17	3,67	1,18	6,87	79	102	37	150	62	28,20	35,20	9,7	4,3
9	352	757	2,35	1,63	1,04	7,09	81	89	34	136	65	9,09	26,80	9,8	3,4
10	225	891	0,97	2,4	1,02	6,97	85	159	40	220	95	14,10	16,50	8	2,9
11	314	435	6,62	4,93	1,15	7,40	89	94	59	164	59	11,60	37,20	8,7	2,8
12	304	783	1,51	3,32	0,96	5,86	82	74	51	136	55	22,00	28,80	8,8	3,2
13	118	818	2,36	1,45	1,28	8,64	81	111	46	170	66	11,20	75,70	8,7	3
14	214	864	4,93	5,67	0,95	6,01	94	176	36	227	73	21,20	25,60	8,8	3,3
15	271	719	6,7	3,76	1,15	7,75	80	107	37	160	75	16,00	51,20	8,3	3
16	239	484	3,09	3,51	1,09	7,00	94	108	40	160	55	14,80	25,50	9,1	2,9
17	426	580	2,11	2,48	1,1	6,90	83	96	31	139	59	14,40	36,60	8,9	3,8
18	283	802	4,69	4,95	1,1	7,47	81	124	60	202	92	13,70	46,80	9,3	4,1
19	222	957	1,13	2,76	1,09	6,02	80	90	35	145	98	22,50	18,40	9,5	3,9

## **PRODUÇÃO ACADÊMICA**

### **PONTO DE CORTE PARA O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL EM ADOLESCENTES: COMPARAÇÃO COM PADRÕES DE REFERÊNCIA NACIONAIS E INTERNACIONAIS**

Luis P. G. Mascarenhas<sup>1, 2</sup>, André de C. Smolarek<sup>2</sup>, Rodrigo Bozza<sup>2</sup>,  
Margaret C. S. Boguszewski <sup>1,3</sup>, Francisca Sonia Prati<sup>1</sup>,  
Antonio Stabelini Neto<sup>4</sup>, Wagner de Campos<sup>5</sup>, Marilza J. Modesto<sup>1</sup>,  
Nadia Mohamad Amer<sup>1</sup>, Kleverton Krinski<sup>2</sup>, Hassan Mohamed Elsangedy<sup>2</sup>

**Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano 2011; 21(3)  
798-807.**